

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année Universitaire : 1974

Thèse n° 206

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 30 avril 1974

PAR

PALIARGUES Michel

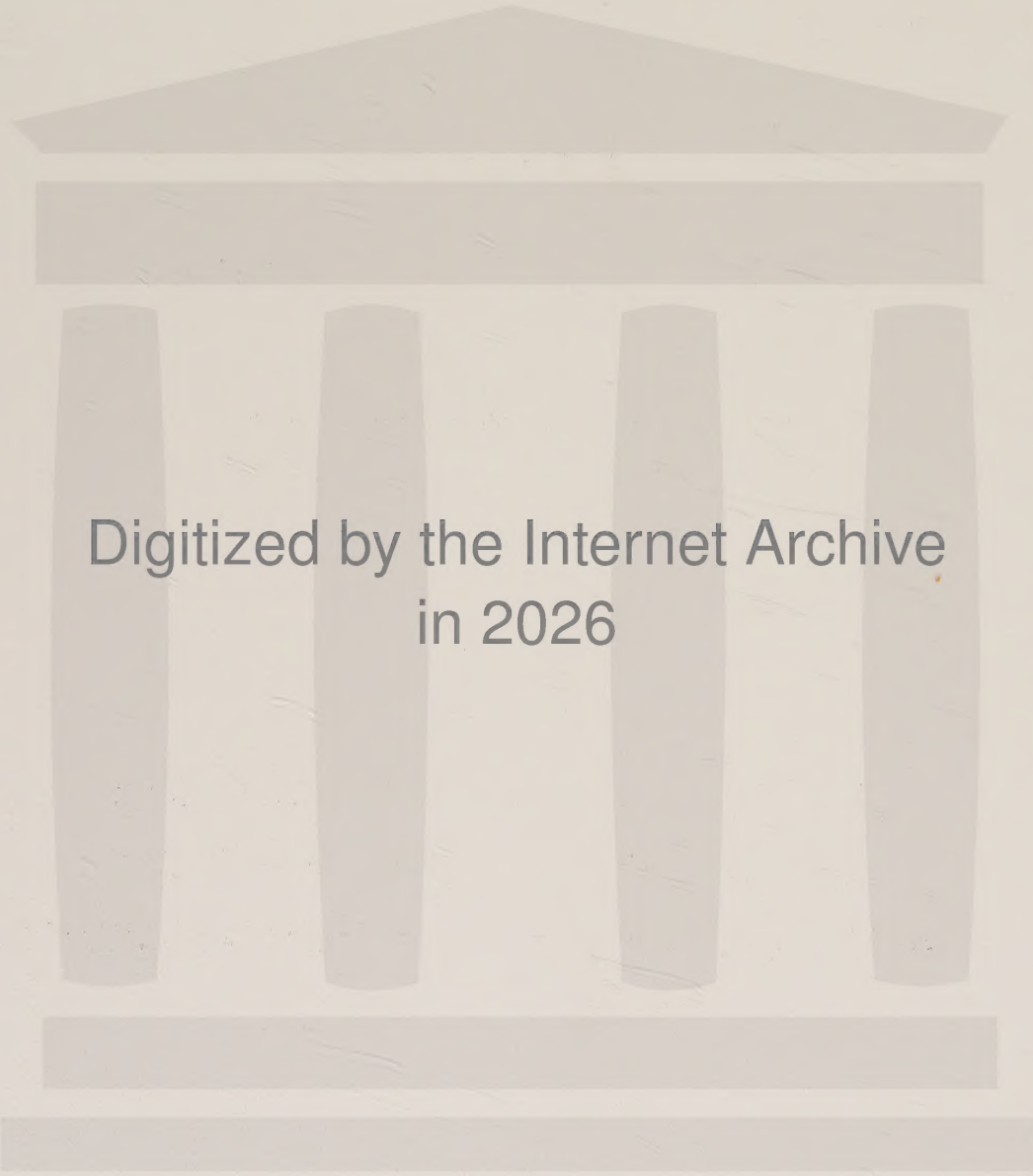
A PROPOS DE SIX OBSERVATIONS
DE MALADIE DE WALDENSTRÖM
AVEC MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

JURY

MM.

R. RUFFIE
J. BROUSSY
R. BIERME
A. FOURNIE
A. JOVER

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546624_0039

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année Universitaire : 1974

Thèse n° 206

THESE

pour le DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 30 avril 1974

PAR

PALIARGUES Michel

A PROPOS DE SIX OBSERVATIONS
DE MALADIE DE WALDENSTRÖM
AVEC MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

JURY

MM.

R. RUFFIE
J. BROUSSY
R. BIERME
A. FOURNIE
A. JOVER

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant

UNIVERSITEIT PAUL VERBODT TOEGEDEN
T.E. DE SCHIEDEN 1901

THESE

ANNO DOMINICI 1901

THESE

POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 20 avril 1901

PAR

PALLARQUES MICH



A PROPOS DE SES OBSERVATIONS
DE MALADIE DE WALDENSTRÖM
AVEC MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

1901

Président
Assesseur
Rapporteur
Rapporteur
Rapporteur

M. KUPPÉ
J. BROUSSY
R. BERNÉ
A. FOURNIE
A. ROYER

M.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Cliniques des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUX	Rangueil
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIR	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIVES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISET	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BLC	Purpan

Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan
Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Medecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Medecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Medecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Medecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil

Hépat-Gastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA G.	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phthisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Psychiatrie	M. MORON P.	Rangueil
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale,	M. SALVADOR M.	Purpan
Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

A ma femme,

A mon fils,

en témoignage de mon affection.

A mes parents

en signe de ma reconnaissance.

A tous les miens.

A mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur R. RUFFIE.

Professeur de Clinique Rhumatologique,
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez accueilli dans votre service avec la plus grande bienveillance et nous avons eu le privilège de bénéficier de l'étendue et de la variété de votre expérience ainsi que du talent avec lequel vous la communiquez. Vous avez bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse ; nous tenons à vous exprimer notre vive reconnaissance et toute notre gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le professeur J. BROUSSY

Professeur d'embryologie générale.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

Monsieur le professeur R. BIERME

Professeur d'Hématologie

Biologiste des Hôpitaux

Chef de Service au Centre de Transfusion sanguine
d'Hématologie et de Génétique Humaine.

Nous avons bénéficié de la qualité de votre enseignement théorique. Nous avons apprécié l'étendue de votre culture médicale à travers les conseils que vous nous avez prodigués dans l'élaboration de ce travail. Vous nous faites le grand honneur de siéger à ce jury. Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le professeur A. FOURNIE

Maître de conférences agrégé de Rhumatologie.

Médecin des Hôpitaux.

Au cours de nos années d'études nous avons apprécié la clarté, le dynamisme et l'élégance de votre enseignement et de votre sens clinique.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de siéger à notre jury.

Monsieur le professeur A. JOVER

Maître de conférences agrégé de Pneumophtisiologie

Médecin des Hôpitaux.

La valeur exceptionnelle de votre enseignement clinique et votre bienveillance à notre égard nous ont profondément marqué. Nous sommes heureux de vous avoir pour juge et de pouvoir vous exprimer notre grande reconnaissance et notre respectueux attachement.

à Monsieur le Docteur ROQUES
Chef de Clinique
Assistant des hôpitaux,

Nous vous devons l'idée de ce travail.
Vous nous avez guidé et conseillé tout au
long de sa réalisation de la façon la plus
attentive.
Veuillez trouver ici l'expression de toute
notre gratitude.

à Monsieur le Docteur ABBAL
Assistant de l'Université
Assistant des Hôpitaux

En témoignage de notre profonde reconnais-
sance pour la contribution qu'il a apportée
à l'élaboration de ce travail et l'aide très
amicale qu'il a bien voulu nous accorder.

à Monsieur le Docteur AMIGUES
Chef de Clinique
Assistant des hôpitaux

avec nos sincères remerciements pour votre
bienveillance.

A PROPOS DE SIX OBSERVATIONS DE MALADIE DE WALDENSTROM

AVEC MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

	Page
I - INTRODUCTION.....	1
II - HISTORIQUE.....	2
III - RAPPEL SUR LA STRUCTURE ET LA PHYSIOLOGIE DES IMMUNOGLOBULINES M	4
IV - RAPPEL SUR LA MALADIE DE WALDENSTROM.;.....	
A) Etude clinique.....	10
1°) Atteinte de l'état général	
2°) Atteinte du sang et des organes hémato- pœtétiques :	
a) syndrome adénohépatosplénomégalique.	
b) syndrome hémorragique.	
c) les signes dus à l'hyperviscosité.	
B) Etude biologique.....	12
1°) Au niveau du sang	
2°) Au niveau de la moëlle	
3°) Au niveau des viscères.	
C) Formes cliniques.....	17
1°) biologiques pures,	
2°) oculaires,	
3°) nerveuses,	
4°) pulmonaires,	
5°) rhumatologiques,	
6°) urogénitales,digestives et cutanées	
V - NOS SIX OBSERVATIONS.....	33
VI - REMARQUES CONCERNANT CES OBSERVATIONS.....	53
VII - ASSOCIATION MALADIE DE WALDENSTROM AVEC CANCER EPITHELIAL.....	58
VIII - MALADIE AVEC COMPOSANTE M.....	61
IX - CONCLUSION.....	65

- INTRODUCTION -
=====

Le rhumatologue est amené à voir des conditions morbides très différentes dont le dénominateur commun en est la douleur.

Cette douleur peut avoir une origine osseuse ou articulaire et elle rentre alors dans le cadre d'une souffrance de l'appareil locomoteur. Parfois, cette douleur est en relation avec une affection neurologique ou infectieuse.

Nous rapportons ici les observations de six malades dont cinq avaient été adressés au service de rhumatologie ou avaient été montrés à un rhumatologue pour des douleurs (la sixième avait été hospitalisée dans le service de pneumologie mais présentait également des douleurs).

C'est le bilan de l'étiologie de cette douleur qui a permis de mettre en évidence la dyscrasie immunocytaire qui caractérise la maladie de Waldenström. Nous avons ainsi observé six cas de macroglobulinémie avec manifestations rhumatologiques. Il est difficile de parler de forme rhumatologique proprement dite car l'atteinte prédominante n'était pas toujours située au niveau de l'appareil locomoteur.

Cependant, il nous a paru intéressant d'analyser ces observations sous cet angle.

Notre travail comprend plusieurs parties d'inégale importance :

- après un bref rappel de l'historique de la maladie
- nous présenterons une étude sur la constitution et la physiologie des immunoglobulines M.
- on rappellera ensuite les principales connaissances classiques concernant la maladie de Waldenström et les diverses atteintes auxquelles elle donne lieu.
- Après ces rappels on analysera chacune des six observations et on commentera les points essentiels qu'elles seront à même de soulever.

II - HISTORIQUE

=====

- La première observation de Waldenström.

Il s'agissait d'un homme chez lequel sont apparus, dès 1935, année de la première consultation, des douleurs de l'épaule et une tendance aux épistaxis associées à une discrète anémie et une élévation de la vitesse de sédimentation. Pendant 7 ans, l'essentiel de la symptomatologie s'est résumé ainsi. Puis la tendance hémorragique s'est aggravée, sont apparus des oedèmes, une infection pulmonaire et l'issue fatale. Sur le plan biologique, Waldenström avait mis en évidence :

- une hyperprotidémie en relation avec l'hyperglobulinémie.
- l'infiltration lymphocytaire de la moelle sans modification leucémique du sang.
- l'hyperviscosité sanguine.
- la présence de macroglobuline de 19,2 Usvedberg à l'ultracentrifugation.

- Depuis, de nombreuses publications ont été faites et en particulier les séries de :

- OLMER (7 cas personnels en 1960) (55)
- BASCH (42 cas en 1966) (3)
- Mc CALLISTER (31 cas en 1967) (16)
- Mc KENZIE (40 cas en 1972) (44).

Elles reconnaissent à cette affection des symptômes de plus en plus nombreux et variés, en particulier sur le plan pulmonaire et sur le plan rhumatologique.

- En fait, un certain nombre de conditions morbides apparemment différentes sont caractérisées ou sont accompagnées d'une augmentation d'IgM de type monoclonal (composé M

Elles font l'objet d'études nosologiques et d'essais d'interprétation actuellement de la part de plusieurs auteurs (Pruzanski (58) - Abramson (1)).

---oOo---

III - RAPPEL SUR LA STRUCTURE ET LA PHYSIOLOGIE DES IMMUNOGLOBULINES M.

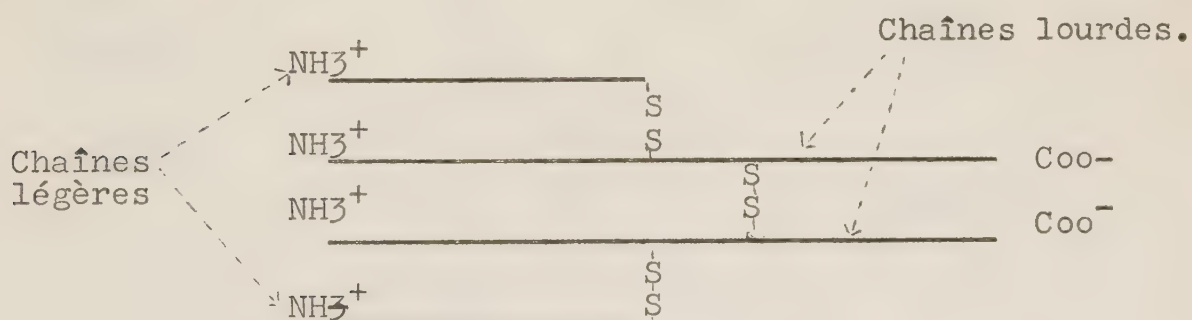
Les Ig M existent dans le sérum humain normal à un taux faible par rapport à celui des IgG, variant entre 0,05 et 0,2 g/100 ml. Leur étude a été facilitée par la découverte de maladies diverses dont la maladie de Waldenström s'accompagnant d'une forte augmentation de leur taux sérique.

A) STRUCTURE DES IgM .

Ce sont de grosses molécules de masse moléculaire élevée aux environs de 900 000 avec une constante de sédimentation voisine de 19 Unités Svedberg.

Elles peuvent être dissociées par les agents réducteurs en 5 sous unités de masse moléculaire 180 000.

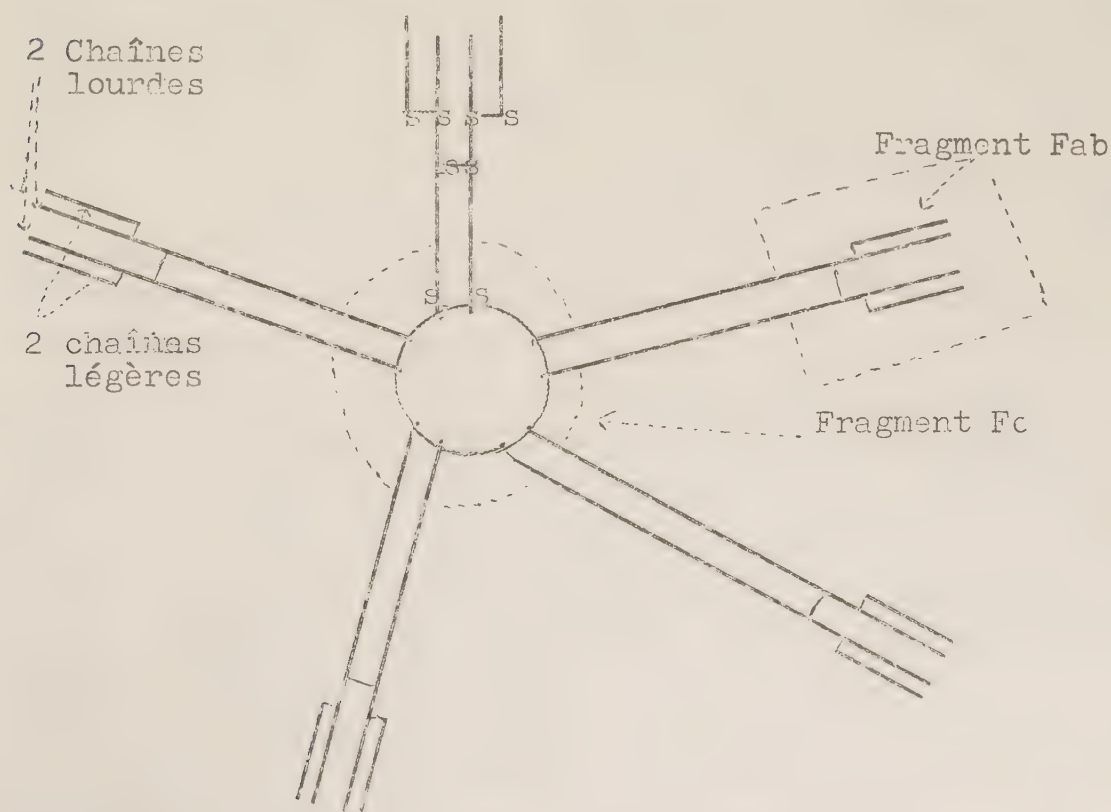
Chaque sous unité présente une structure comparable à celle des IgG et se compose de deux chaînes lourdes identiques (M) et de deux chaînes légères identiques reliées entre elles par des ponts disulfures selon le schéma général suivant



L'existence de deux variétés immunochimiques de chaînes lourdes (M1 et M2) permet de différencier deux sous classes d'IgM. De plus, comme pour toute classe d'immunoglobuline, les chaînes légères peuvent être, soit du type K, soit du type L. Bien évidemment, les deux chaînes lourdes d'une même molécule ne peuvent appartenir qu'à une seule sous classe comme les deux chaînes légères ne peuvent être que du même type. Cette caractéristique essentielle sera l'élément immunologique qui précisera si oui ou non il s'agit d'une production monoclonale comme on le voit dans la Maladie de Waldenström ou toutes les molécules ont le même type de chaîne légère et dont les chaînes lourdes appartiennent toutes à la même sous classe.

Les études statistiques montrent que chez les sujets normaux on trouve environ 30 % de molécules pourvues de chaînes légères L et 70 % pourvues de chaînes légères K.

L'étude au microscope électronique de l'IgM avant réduction donne l'image d'une étoile à 5 branches selon le schéma donné par Miller et Metzger (52) :



Après dégradation papaïnique et peptidique, la grosse molécule d'IgM se trouve morcelée en 6 fragments : le fragment Fc et 5 fragments Fab qui portent les sites anticorps (51).

En fait, tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ce schéma :

Filitti, Wurmser et Martmann (30) considèrent que les IgM humaines peuvent être constituées de quatre, six ou huit subunités monomériques.

Suzuki et Deutsch (65) affirment que les subunités réduites et non alkylées seraient formées de deux chaînes M et de trois chaînes légères tandis qu'après alkylation elles ne contiendraient plus qu'une seule chaîne légère.

Il est bon de souligner que si l'étude des fragments d'hydrolyse enzymatique par la pepsine la papaïne ou d'autres enzymes protéolytiques a permis de préciser la structure des IgM, leur emploi en pratique courant présente peu d'intérêt. Par contre, il est parfois très commode d'utiliser des réducteurs pour dissocier la molécule native en sous unités entraînant ainsi la perte de certaines propriétés immunologiques comme la perte du caractère précipitant en gelose qui gêne les études immunoélectrophorétiques et le dosage par la méthode de Mancini. D'autre part, la disparition du pouvoir agglutinant après réduction tend à prouver qu'il s'agissait d'une grosse molécule IgM.

Des aspects particuliers s'écartant sensiblement du schéma classique ont été observés ou suspectés sans que l'on puisse avec certitude en faire une extrapolation aux conditions physiologiques.

Ce sont surtout les expériences d'ultracentrifugation qui ont montré qu'il pourrait exister en quantité variable des IgM de constante de sédimentation supérieure à 19 S pouvant aller jusqu'à 47 S (soit $19 \cdot 10^6$ de masse moléculaire). Il s'agit là vraisemblablement de polymères non liés par des liaisons covalentes puisqu'ils sont dissociés en unités 19 S par l'urée à forte concentration.

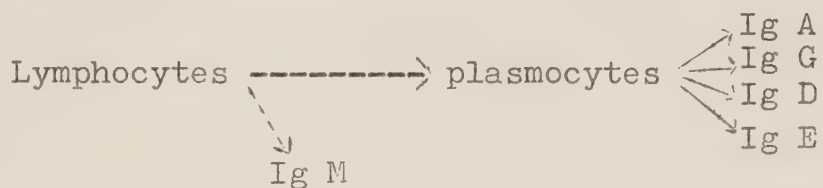
A l'inverse, il existerait également des IgM 7 S c'est-à-dire des sous-unités libres dans le sérum, nous reverrons cet aspect sous l'angle de la physiologie.

B) PHYSIOLOGIE .

Les IgM semblent être les immunoglobulines les plus anciennes puisqu'on en retrouve une forme similaire chez certains animaux assez primitifs comme la lamproie. De plus au cours de l'ontogénèse les IgM apparaissent très précocement au cours de la vie foetale et ont pu être mis en évidence dès la 20ème semaine.

Au cours de l'immunisation, ce sont les premières immunoglobulines spécifiques de l'antigène qui sont synthétisées. Leur taux sérique cependant va rapidement diminuer par arrêt de la production et par catabolisme (leur demie-vie n'est que de 5 jours) et la réponse immunitaire sera alors prise en charge par d'autres immunoglobulines, en général les IgG dont la demie vie est plus longue (3 semaines environ). La présence d'anticorps spécifiques appartenant à la classe IgM traduit donc une infestation récente et permet de déterminer s'il s'agit d'un premier contact ou d'une ré-infestation. Ceci est mis à profit dans les cas de rubéole en cours de grossesse.

La synthèse des IgM semble assurée par les cellules lymphocytaires alors que les autres immunoglobulines proviennent des plasmocytes eux-mêmes.



Les travaux de Scligmann au C14 de Denise Buffe (13) de Diebold grâce à l'immunofluorescence (25) confirment cette idée. Localisées au début de la synthèse dans l'espace périnucléaire, elles s'accumulent par la suite au cours de la maturation dans le reticulum endoplasmique. Après leur sécrétion de part leurs caractères physiques les IgM vont essentiellement se localiser dans le système vasculaire (80 %) mais on en retrouve aussi dans diverses sécrétions.

Le mécanisme de la synthèse ne semble pas parfaitement connu. Askonas (2) montre que les subunités monomériques sont formées rapidement par assemblage des chaînes polypeptidiques détachées des polysomes mais que ces subunités ne sont liées entre elles pour former le polymère qu'au moment de la sécrétion cellulaire. ' .

D'autre part, les travaux de Brouet (12), grâce à l'immunodiffusion double en gels de polyacrylamide agarose distingue les formes monomériques et pentamériques d'IgM au cours de la macroglobulinémie de Waldenström. Il reste cependant à déterminer si cette sécrétion d'IgM 7 S se fait chez le sujet sain ou si ce composant ne peut s'extérioriser que dans la maladie de Waldenström en raison de la synthèse très augmentée. Cette Ig M 7 S a en fait été retrouvée au cours d'autres affections du système lymphatique, du lupus érythémateux disséminé, de la polyarthrite rhumatoïde (47).

L'existence de macroglobulinémie de Waldenström à forme non ou peu sécrétante (25) fait accorder également une place prépondérante mais en partie méconnue au rôle de l'échelon cellulaire dans la gènèse des IgM et des macroglobulinémies.

Quoiqu'il en soit, ces IgM ont un rôle primordial comme nous l'avons dit au cours de la réponse immunitaire primaire par leur caractère agglutinant vis-à-vis des antigènes particuliers et par leur capacités à fixer le complément, entraînant ainsi lyse, opsonisation, un rôle plus particulier leur serait dévolu dans le contrôle de la réponse immunitaire ; en effet, la suppression de cette réponse que l'on observe lorsqu'on injecte l'anticorps spécifique avant ou suffisamment tôt après l'antigène (Anti D chez les femmes Rh -) ne se produit pas si l'on injecte des IgM. Bien au contraire on assiste à une exaltation des défenses immunitaires (9). On rencontre également les IgM dans le cadre des anticorps naturels en immuno-hématologie : hétéro-anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires d'espèces différentes, allo-anticorps réguliers, (anti A et anti B du

système A B O) allo anticorps irréguliers (anti A, anti B, anti-Lewis, anti M). En bactériologie, les anticorps anti-bactéries gram négatif sont des IgM. On rencontre également ces immuno-globulines dans de nombreuses maladies par auto-immunisation (agglutines froides, facteur rhumatoïde, anticorps anti-nucléaire, cryoglobuline...)

IV - RAPPEL SUR LA MALADIE DE WALDENSTROM =====

A) ETUDE CLINIQUE.

Comme nous l'avons déjà vu, la symptomatologie de cette affection, surtout au début, peut être d'une part très pauvre, d'autre part très variée. Il est de ce fait très difficile parfois de fixer le début de la maladie et par conséquent d'en préciser les modalités. Cependant, certains signes peuvent être considérés comme éléments d'orientation. C'est du moins ce qui ressort de l'étude à posteriori des observations publiées.

1 - Atteinte de l'état général :

Dans la grande majorité des cas, le début est marqué par des signes non spécifiques comme une asthénie qui peut être physique ou psychique, un amaigrissement, accompagnées de dyspnée d'effort, de palpitations, d'une pâleur de la peau et des muqueuses. Ces derniers signes pouvant le plus souvent être rattachés à une anémie. Dans ce chapitre, une place importante doit être faite aux infections et en particulier pulmonaires qui semblent très fréquentes. Il est certain que c'est surtout cette altération de l'état général qui, évoquant une affection maligne, fera demander des examens biologiques en particulier la V.S. et l'électrophorèse, points de départ du diagnostic.

Mais il est fréquent aussi de voir des maladies de Waldenström découvertes à l'occasion de bilan systématique ou d'hospitalisation qui n'entraîneront d'altération de l'état général que plusieurs années après.

2 - Atteinte du sang et des organes hématopoïétiques

a) Syndrome adéno-hépatosplénomégalique :

La maladie de Waldenström ne donne pas souvent de

grande polyadénopathie. Les adénopathies superficielles sont petites, indolores, et souvent absentes. Par contre, la lymphographie permet de visualiser une atteinte profonde souvent importante.

La rate est souvent augmentée de volume mais de façon modérée et ne déborde que de 1 à 2 travers de doigt le rebord costal. Elle est rarement volumineuse.

L'hépatomégalie est fréquente mais en général modérée.

b) Syndrome hémorragique

Les hémorragies manquent rarement. D'après BASCH et Seligmann , elles constituent un signe d'appel dans 10 % des cas.

Ce sont surtout des hémorragies cutanéomuqueuses à type de gingivorragies, d'épistaxis, de rectorragies, ou de purpura. Les hémorragies viscérales (hématémèses, hémoptysies) sont moins fréquentes mais elles peuvent alors mettre la vie du malade en danger.

L'origine de ces hémorragies semble multiple :

- la thrombopénie est inconstante, mais la macroglobuline pourrait avoir une action directe sur les plaquettes grâce à un film protecteur sur celles-ci. (Théorie de Pachter sur l'affinité de la macroglobuline pour les plaquettes).
- Certains auteurs pensent qu'il pourrait y avoir hyperconsommation des facteurs de coagulation.
- D'autres parlent d'une action capillaro-toxique de la dysglobulinémie qui entraînerait une fragilité capillaire et des troubles de la perméabilité des vaisseaux en dehors de toute altération plaquettaire. (Théorie de Ritzman sur l'affinité de la macroglobuline pour les parois vasculaires)

c) Les signes dus à l'hyperviscosité sanguine .

Ces signes seraient dus à la quantité importante de macroglobuline dans le sang circulant et disparaîtraient donc après plasmaphérèse.

- Ce sont des signes subjectifs tels que :
asthénie, baisse du tonus, anorexie.

- Des altérations du fond d'œil : courant granuleux.

- Des signes neurologiques et sensoriels : surdité, syndrome labyrinthique.

- Des troubles artériels : microthromboses, syndrome de Raynaud.

En conclusion, il semble que la description clinique n'a pas varié depuis les premières observations de Waldenström et cel  est un bon argument en faveur de l'authenticité de la maladie en tant qu'entité nosologique.

B) ETUDE BIOLOGIQUE :

1 - Au niveau du sang :

- L'accélération de la vitesse de sédimentation est constante et généralement au-dessus de 100 à la première heure.
- la formule numération montre souvent une anémie parfois très marquée, parfois discrète. Elle peut être reliée à la cachexie, parfois à une hémolyse avec présence d'auto-anticorps, à l'hypoplasie médullaire, plus rarement à des hémorragies importantes. La formule blanche est peu perturbée : la leucocytose est variable (peut être en fonction des infections fréquentes), elle peut varier entre 4 et 20 000, mais la lymphocytose reste modérée entre 20 et 40 % et le chiffre absolu voisin de 4000. Une monocytose discrète peut être rencontrée.

Les protides totaux sont augmentés et dépassent 75 g/l . Ces examens ont une valeur d'orientation dans le diagnostic de la maladie de Waldenström , mais parmi les examens courants, c'est surtout l'électrophorèse qui a un rôle déterminant.

Celle-ci objective un pic à base étroite dans la zone des γ globulines. L'allure de la courbe est nécessaire pour évoquer la prolifération monoclonale et la différencier des macroglobulinémies réactionnelles qui donnent un aspect en dôme. L'électrophorèse montre souvent, aussi, une hypoalbuminémie avec inversion du rapport albumines sur globulines. Une analyse quantitative approximative peut également être réalisée d'après l'allure de la courbe.

Cependant, l'examen essentiel reste l'immuno-électrophorèse :

Son principe est simple. Dans un premier temps, on sépare par une électrophorèse en milieu gelifié les différents constituants du mélange protéique du sérum en fonction de certaines de leurs propriétés physiques (tailles, points isoélectriques). Puis, dans un deuxième temps, on réalise une diffusion entre un anticorps ou un mélange d'anticorps placé dans une gouttière creusée parallèlement au sens de l'électrophorèse, et les différents antigènes à partir de leurs points de migration électrophorétique. La diffusion des anticorps se fait perpendiculairement à l'axe de la gouttière, celle des antigènes (protéines plasmatiques que l'on étudie) se fait radialement à partir de leurs localisations électrophorétiques.

Aux points de rencontre, situés dans la zone de rapport Antigène - Anticorps optimum, il se forme des précipités en forme d'arcs. On obtient ainsi pour le groupe gamma essentiellement trois arcs (IgG - IgA et IgM).

Si dans le sérum existe une protéine monoclonale IgM, le trait de précipitation avec l'anticorps spécifique aura une position et une forme différente de celui obtenu avec le serum d'un sujet normal. On observe en général un trait plus épais, présentant une déformation plus ou moins

importante, en forme de dôme étroit et dont le sommet proche de la gouttière anticorps traduit une zone localisée en excès d'antigène.

Cette étude immuno-électrophorétique est essentiellement qualitative et permet, en utilisant des anticorps spécifiques de chaînes lourdes γ et δ de rattacher avec certitude l'anomalie électrophorétique et immunoélectrophorétique observée avec un immum serum polyvalent à telle ou telle classe. De plus, l'emploi d'anti-kappa et d'anti-lambda permet le typage de la protéine.

L'étude quantitative repose sur plusieurs examens faisant appel à des techniques immunologiques et physiochimiques. La technique immunologique la plus utilisée est l'immuno-diffusion quantitative en milieu gélifié, selon la méthode de Mancini (46) ou plus rarement l'immuno-précipitation en milieu liquide avec mesure de l'indice néphélométrique. En fait, si le principe en est simple, le dosage des IgM au cours de la maladie de Waldenstrom reste difficile et ce pour deux raisons :

- D'une part, la tendance variable des protéines monoclonales à se polymériser et à précipiter en milieu gélifié ce qui fausse le dosage par défaut.

- D'autre part, le fait que seule une fraction de l'immum serum utilisé est capable de réagir avec la protéine monoclonale (en raison de sa spécificité antigénique limitée au sein de la classe IgM.

De nombreux procédés physiques peuvent également être employés pour analyser ces immunoglobulines, et parmi eux le plus courant est l'ultracentrifugation analytique.

Elle consiste à mesurer la vitesse de déplacement d'un gradient de concentration correspondant à chacun des constituants du mélange protéique placé dans un champ gravitationnel très intense. On définit ainsi une constante exprimée en Unités Svedberg, liée à la masse moléculaire de la substance considérée. Cette technique permet aussi une

estimation quantitative de chacun des constituants ainsi séparés.

Pour affirmer ou confirmer le diagnostic de maladie de Waldenström, il est nécessaire de trouver plus de 10 % de composé dont la constante de sédimentation est égale ou supérieure à 19 Unités Svedberg.

En fait, ce chiffre de 19 U.S. correspond à la détermination de ce coefficient dans des conditions dites standard (20° dans l'eau, à concentration nulle), irréalisables en pratique courante. Les résultats exposés plus loin ont été obtenus au cours de mesures expérimentales qui peuvent varier en fonction de la nature du solvant utilisé de la température de la manipulation et surtout de la concentration et de la complexité de l'échantillon examiné. Certaines ultra-centrifugations dont nous rapportons les résultats ont été effectuées à Paris avec un tampon phosphate à pH 3 et à une concentration de 3 g/l. Les autres ont été réalisées à Toulouse avec un tampon tri Hcl 0,01 M + Nacl 0,09 M à pH 8 et à une concentration de 3,2 g. par litre.

La floculation, la viscosimétrie, la chromatographie, permettent également d'étudier les caractéristiques physiques et chimiques de ces immunoglobulines.

C'est ainsi, qu'au terme de leurs études, sur les propriétés chimiques des protéines plasmatiques, Biserte, Havez, Dautrevaux, Leroy et Valdiguié(7) concluaient que les IgM normales seraient différentes qualitativement des IgM de la maladie de Waldenström, sans toutefois en tirer des conclusions formelles. C'était également l'avis de Morett(53) quant aux propriétés physiques.

Seligmann, Danon et Hurez (62), après n'avoir observé que des réactions d'antigénicité partielles avec les IgM normales se posaient le problème de savoir si ces protéines découvertes en excès étaient des globulines normales.

En fait, actuellement, tous les auteurs s'accordent pour considérer les globulines γ M de la maladie de Waldenström comme des protéines normales. Seligmann lui-même dans

la nouvelle revue Française d'Hématologie de 1970 (60) était de cet avis et leur accordait des propriétés anticorps.

Les différences d'interprétation sont dues aux faits que les IgM produites en excès dans le Waldenström ne représentent de part la prolifération monoclonale qu'une fraction très limitée parmi les IgM normales ; et que bien entendu, cette fraction en excès est variable d'un malade à l'autre, en fonction du processus qui lui a donné naissance, (l'antigène causal, les modifications génétiques, les possibilités de défenses immunitaires du malade..., autant d'étiologies qui ne sont pour l'instant que des hypothèses).

2 - Au niveau de la moelle.

Excepté dans de rares observations et au début de la maladie, on observe toujours une infiltration lymphoïde, tantôt en îlots, tantôt diffuse ; d'où l'intérêt de plusieurs ponctions ou de la biopsie médullaire.

Le myélogramme est assez polymorphe mais avec une très grande majorité d'éléments lymphoïdes à côté desquels on retrouve des éléments plasmocytaires typiques à différents stades de maturation, et des éléments intermédiaires lymphoplasmocytaires (cellules de Rohr) qui possèdent des caractères particuliers :

- cytoplasme de taille variable souvent peu abondant, basophile.
- noyau à maturité variable, encoché nucléolé.
- présence d'inclusions intensément colorables par le P.A.S. dans le cytoplasme et le noyau.

Il existe aussi des cellules réticulaires isolées ou groupées à noyau très polymorphe.

Chacune de ces catégories cellulaires peut être plus ou moins prédominante au sein de cette infiltration dont le caractère essentiel est d'être lymphoïde, polymorphe, le pourcentage de plasmocytes doit être cependant inférieur à 18 %.

3 - Au niveau des viscères.

Les infiltrats lymphoplasmatocytaires peuvent se retrouver au niveau de tous les organes et particulièrement au niveau du système réticulo-endothélial comme nous l'avons déjà vu. Les ganglions, la rate, le foie, les poumons, les reins, le tissu cutané, le tube digestif, les os, le système nerveux, peuvent être le siège d'infiltrats lymphoplasmatocytaires plus ou moins diffus.

Le caractère envahissant de cette infiltration n'est pas franchement de type néoplasique (absence d'altérations morphologiques et de monstruosités) mais s'en rapproche beaucoup.

Il semble que le rôle de ces cellules dans la production des IgM au cours de la maladie de Waldenström ne puisse être mis en doute. Les travaux de Seligmann au C 14 ou d'une façon encore plus spécifique, Grâce à l'immunofluorescence au niveau de la moelle osseuse, des ganglions ou de la rate (Diebold (25) montrant non seulement la fixation du sérum anti IgM par les éléments lymphoplasmatocytaires et plasmatocytaires mais aussi la fixation du sérum anti IgM sur les inclusions sphéroïdes intra-nucléaires prouvent ainsi qu'elles contiennent une immunoglobuline IgM comme l'avaient déjà montré Dutcher, Fabrey, Curtain, Solomon. Ces faits prouvent donc que c'est la maladie tissulaire qui engendre la maladie humorale et non l'inverse.

C) FORMES CLINIQUES.

1 - Formes biologiques pures

L'existence d'une dysglobulinémie monoclonale sérique de type γ M est dans l'immense majorité des cas synonyme de macroglobulinémie de Waldenström, FINE (31). d'après la classification de cet auteur sur 121 cas de dysglobulinémies monoclonales de type M

- 82 % correspondraient à une maladie de Waldenström typique.
- 6 % seraient associés à une infiltration lymphoïde de la moelle sans aucune autre symptomatologie et correspondraient selon toute vraisemblance à des stades infracliniques de la même affection.
- 8 % seraient observés chez des malades atteints de leucose lymphoïde chronique ou de lymphoréticulosarcome.
- 4 % de ces dysglobulinémie seraient retrouvées chez des sujets bien portants ne présentant aucune anomalie clinique ou cytologique, en particulier dans les fratries de sujets atteints de macroglobulinémie de W. pour lesquelles se pose le problème de leur évolution.

En résumé, 96 % des cas de macroglobulinémie γ M sérique signeraient une affection maligne du système lymphoïde mais la détection d'un pic IgM pathologique sans infiltration lymphoïde patente pose des problèmes difficiles.

D'une part, nous avons vu que cette infiltration lymphoïde peut être plus ou moins localisée et que souvent plusieurs ponctions médullaires, voire même une biopsie médullaire, et une lymphographie, sont nécessaires pour affirmer la prolifération lymphoïde. Il faut donc multiplier les examens complémentaires.

D'autre part, il semble que la fréquence de découverte d'IgM pathologique augmente beaucoup avec la pratique d'examens systématiques essentiellement chez les personnes âgées sans que l'on trouve d'autre anomalie.

Clauvel, Danon, et Seligmann (20) rapportent l'évolution de 54 observations d'immunoglobulines monoclonales décelées en l'absence de myélome ou de macroglobulinémie de Waldenström. Parmi les 54 malades, 8 étaient bien portants seule, la vitesse de sédimentation était accélérée. Dans 9 observations dont 1 à IgM, ces auteurs ont assisté à une disparition spontanée de l'anomalie globulinique ; bien plus

aucun des sujets examinés (dont 22 cas avec un recul supérieur à 3 ans) n'a évolué vers une maladie de Kälher ou de Waldenström. Bien sûr, les sujets avaient été choisis après une étude clinique cytologique, histologique et radiologique approfondie. Les quelques malades dont le diagnostic de Kalher ou de Waldenström a été fait dans les six mois suivant le début de cette étude ont été également écartés.

Les cas où le taux d'Ig pathologique augmente très lentement sont très rares, cependant, les auteurs reconnaissent que pour l'IgM cette éventualité peut être observée et, en particulier, dans la maladie des agglutinines froides.

Cela rejoint donc, en partie, la théorie de Séligmann (61) selon laquelle, en l'absence d'un nombre suffisant de documents, et d'un long recul, il est actuellement impossible de préciser l'évolution de ces cas.

VESIN (68) cite 3 cas, sans signes cliniques et 2 cas avec, seulement, une anémie passagère : il lui paraît prudent de considérer chaque IgM monoclonale comme une maladie de Waldenström.

Quant au problème des dysglobulinémies, dans les fratries de sujets atteints de Waldenström, il semble que leur fréquence soit significative. La notion d'un chromosome supplémentaire avancée par certains auteurs (Bottura, German Siebner, Moretti) est également en faveur d'une prédisposition génétique. On connaît des maladies génétiques (maladie aléoutienne du vison) qui s'accompagnent de production d'Ig en excès.

Dans un tout ordre d'idée, se place l'observation de Diebold, Zittoun, Fine Tricot, Camilleri, Simon, Alcalay et Bousser (25). Ces auteurs ont reconnu, grâce aux caractères cytologiques et surtout histologiques une forme originale de cette maladie se caractérisant par l'absence de pic monoclonal de la macroglobuline sérique. C'est le cas d'une malade avec adénopathies, baisse de l'acuité visuelle et infiltration lymphocytaire de la moelle pour laquelle le diagnostic de leucose lymphoïde chronique avait été porté.

C'est la biopsie médullaire qui a permis d'évoquer le diagnostic de Waldenström en montrant une infiltration lymphoïde, lymphoplasmocytaire et plasmocytaire avec, parfois, des inclusions intranucléaires P.A.S. + dont nous avons précédemment parlé. Alors que les électrophorèses sanguines étaient normales, seule, l'urine concentrée contenait un taux minime de chaînes légères Kappa.

La confirmation de maladie de Waldenström a été apportée par l'immunofluorescence qui a montré dans la rate un grand nombre d'éléments lymphoplasmocytaires et plasmocytaires révélés par le sérum anti-Ig M, anti M, ainsi que les inclusions intranucléaires prouvant qu'elles contenaient l'Ig M. (25.).

Cette première observation de forme non ou peu secrétante, nous fait accorder une place encore plus grande aux caractères morphologiques (polymorphisme cellulaire, inclusions intranucléaires P.A.S. +, immunofluorescence) dans le diagnostic de la maladie de Waldenström. D'autre part, les critères d'évolutivité se semblent pas encore parfaitement définis.

2 - Formes oculaires.

Ces formes ont été très bien étudiées par l'Ecole d'Ophtalmologie de Lyon. Elles font très souvent partie du tableau clinique de la maladie de Waldenström. On y trouve des signes de la série vasculaire et des signes liés plus directement à cette dysprotéinémie.

- Signes vasculaires hémodynamiques :

La pression du globe oculaire fait apparaître des troubles de la circulation veineuse (les troncs veineux sont écrasés sur le rebord papillaire. On voit apparaître un courant granuleux

dans les veines du fond d'œil ; ce courant traduit l'hyperviscosité sanguine qui distend aussi les parois veineuses.

- Rétinopathie dysglobulinémique :

A un stade plus évolué de la maladie, on assiste à des modifications morphologiques des veines qui deviennent tortueuses, saucissonnées et de calibre irrégulier.

Les hémorragies souvent en nappes localisées à la périphérie de la rétine sont fréquentes. Les exsudats à type de petits points ou de nodules dysoriques se multiplient et on assiste à une baisse de l'acuité visuelle, tantôt progressivement tantôt brutalement, pouvant même aboutir à l'amblyopie.

3 - Formes neurologiques

- Les manifestations centrales sont les plus fréquentes, très variées, elles n'ont aucune spécificité (syndrome pyramidal, extrapyramidal, vestibulaire, épilepsie, atteinte des voies longues, troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma, troubles psychiatriques).
- L'atteinte des nerfs périphériques, soit de façon apoplectiforme, soit de façon lente et par poussées entrecoupées de rémissions, peut être très précoce et réaliser un tableau de multinévrite isolée.

La physiopathologie de ces lésions fait appel à la diffusion au système nerveux des lésions infiltratives spécifiques de la maladie que nous retrouverons au niveau du tube digestif, des os, des poumons. Il s'y ajoute une action

toxique des produits élaborés par les cellules anormales au niveau des capillaires et des phénomènes de microthromboses liés à la présence en excès de ces globulines.

4 - Formes pleuro-pulmonaires.

BASCH (3) dans sa thèse (Paris 1966) a retrouvé sur 42 cas, onze malades présentant des signes pleuro-pulmonaires. Bollinelli (8) en 1968 fait une revue générale et collige une cinquantaine de cas représentant 17 % des 300 cas publiés alors.

Parmi les différentes lésions qui ont été décrites, certaines sont spécifiques et peuvent constituer un élément d'orientation dans la recherche diagnostique, d'autres sont non spécifiques mais peuvent néanmoins être rattachées à la maladie et en particulier les manifestations infectieuses.

La sensibilité aux infections que l'on retrouve dans la Maladie de Waldenström, est toutefois moins importante que dans le Kalher. L'infection broncho-pulmonaire constitue un signe d'appel dans 10 % des cas seulement. Cela s'explique par le fait que si les globulines pathologiques sont inefficaces du point de vue défense immunitaire, le taux des globulines normales est assez souvent conservé à l'inverse de ce que l'on rencontre dans le Kalher.

Les divers aspects de ces manifestations infectieuses sont banaux.

- bronchopneumopathies avec ou sans signes radiologiques cédant habituellement en quelques jours de traitement mais volontiers répétitives et fréquentes (caractère de gravité).
- infections banales et spécifiques (tuberculose possible) suivies d'un abcès du poumon. Dans le cas du malade de DANRIGAL (23), l'abcès du poumon correspondait à la nécrose de lésions spécifiques de Waldenström.

Les lésions spécifiques.

Elles peuvent rester silencieuses sans signature clinique avec seulement dans quelques cas des images réticulo-micronodulaires à la radiographie et ne montrer leur spécificité (nodules avec cellules lymphoréticulaires) qu'à l'autopsie.

Ces lésions peuvent également se révéler avec leur symptomatologie propre à leurs localisations, soit au début ouvrant la séance, soit au cours de la maladie.

a) - Adénopathies médiastinales (LEMENAGER -41) :

L'infiltration lymphocytaire ou lymphoplasmoctaire qui prédomine au niveau des organes hématopoïétique, va donc se retrouver au niveau du médiastin. Ces adénopathies sont rarement très importantes. Cependant, dans le cas où l'atteinte superficielle est modérée, ce qui est fréquent, la découverte de telles adénopathies médiastinales pose le problème du diagnostic des opacités médiastinales.

b) Les infiltrations parenchymateuses.

Elle peut donner plusieurs aspects radiologiques : infiltrats localisés, uni ou bilatéraux, infiltrats disséminés avec images réticulo-micronodulaires semblables à une réticulose, infiltrat pseudo tumoral. Les images réticulo-micronodulaires semblent les plus fréquentes. Les pseudo-tumeurs sont constituées par une infiltration lymphoplasmoctaire homogène et sont susceptibles de régresser sous l'effet de la chimiothérapie.

Il est nécessaire cependant de rappeler ici, les difficultés importantes que peut rencontrer l'anatomopathologiste pour classer telle ou telle lésion qui aura été prélevée au niveau du poumon :

- Il peut s'agir d'une métastase pulmonaire, d'un cancer associé à une maladie de Waldenström et l'examen anatomo-pathologique peut être facile (métastases d'un adéno-carcinome, deuxième observation de Kourilski (39).
- Il peut s'agir d'une tumeur pulmonaire primitive associée à une dysglobulinémie ; M l'examen anatomo-pathologique peut en être difficile (lymphoréticulosarcome pulmonaire qui pouvait être considéré comme une localisation spécifique de la maladie de Waldenström, première observation de Kourilski (39)

18 mois après l'ablation de ce lymphoréticulosarcome, on assistait à la persistance de la dysglobulinémie λ M monoclonale à pic droit. Il s'agissait donc d'une maladie vraie de Waldenström, associée à un cancer. Nous en reparlerons dans un chapitre ultérieur.

c) Les pleurésies.

Elles peuvent être isolées ou associées aux divers types d'atteinte pulmonaire décrits plus hauts. Il faut en distinguer les pleurésies d'origine cardiaque, et les pleurésies par hypoalbuminémie fréquentes chez ces malades. Les épanchements spécifiques de la maladie sont souvent abondants et récidivants. Si leur fréquence est faible, ils peuvent néanmoins, lorsqu'ils existent, être rattachés avec certitude à la maladie de Waldenström. On retrouve en effet dans le liquide pleural les mêmes anomalies que dans le sang :

- augmentation du taux des protides.
- présence d'IgM et de cellules lymphoréticulaires.
- mêmes anomalies chromosomiques BERAUD (4).

Ces épanchements surviennent en général au cours de la maladie, mais CACHIN (15) rapporte un cas de maladie de Waldenström qui ne s'est révélé biologiquement que plusieurs semaines après l'apparition de l'épanchement.

En conclusion, nous pouvons dire que ces diverses manifestations pulmonaires, même si elles sont peu fréquentes, s'intègrent bien dans le cadre de la maladie vue sous l'angle de la prolifération cellulaire. Certains auteurs, (11), (35), (45), ont décrit chez certains malades une atteinte pulmonaire prédominante. La possibilité de masse tumorale dont le diagnostic peut être difficile, n'en reste pas moins certaine, (ob.6) et nous allons revoir cet aspect dans les atteintes osseuses.

5 - Formes rhumatologiques.

On rencontre assez fréquemment dans la maladie de Kalher, des douleurs osseuses et le bilan radiologique osseux fait partie des examens systématiques, les lésions géodiques sans réaction condensante sont, en effet, très fréquentes, et constituent un élément majeur du diagnostic.

Dans la maladie de Waldenström, il semble, au contraire que l'atteinte osseuse soit très limitée.

En fait, à la première consultation, le premier malade de Waldenström se plaignait déjà de douleurs à l'épaule. Seligmann (61) n'accorde que peu d'importance aux douleurs osseuses en tant que signes révélateurs puisque les douleurs osseuses, les signes neurologiques, le prurit, les oedèmes et la goutte sont classés dans la catégorie "signes divers", et ne représentent à tous que 15 % des signes révélateurs.

C'est également l'avis de BASCH (3) qui, dans sa thèse de 1966, rapporte 6 cas d'atteinte osseuse, soit 14 % de ses 42 malades et distingue la maladie de Waldenström, de la maladie de Kalher par l'absence de douleurs et de signes radiologiques.

Cependant, ces signes osseux existent, Deshayes (24) retrouve des algies diverses 4 fois sur 7 : il y comprend des lombalgies inexpliquées sans signes radiologiques, des myalgies essentiellement au niveau des cuisses, associées à une faiblesse des membres inférieurs et une gêne à se relever après station accroupie, des ostéoalgies tibiales vives, accrues par le moindre contact, améliorées par le traitement par le Chlorambucil, des douleurs musculaires évoquant plus ou moins le type de multinévrite s'expliquent par l'infiltration du système nerveux périphérique. Il faut également y associer les phénomènes de microthromboses et de toxicité propre aux produits élaborés par les cellules anormales au niveau des capillaires. Certaines douleurs osseuses rappellent les algies que l'on rencontre dans les leucoses, la maladie de Hodgkin ou existe aussi un processus prolifératif.

Les lésions osseuses proprement dites : elles sont retrouvées une fois sur 7 par Deshayes. Kappeler cite 9 cas d'ostéoporose sur 21 et 1 cas avec image lacunaire dans le fémur, le bassin, les côtes et le sternum.

MEMIN et GIRAUD(50), ont retrouvé à côté de l'ostéoporose, des fractures des os longs et des tassements vertébraux des images lacunaires des os plats et du crâne pouvant régresser sous traitement chimiothérapique.

PENE (56) a décrit une forme osseuse condensante

Si l'ostéoporose, les fractures et les tassements vertébraux sont peu spécifiques, (DESHAYE (24) a cependant observé un tassement vertébral au bout de 5 mois seulement de traitement par la Cortisone) et reliés par les auteurs à l'âge, à la corticothérapie, on peut également les rattacher à des phénomènes ischiémiques dus à l'hyperviscosité du sang, à la cryoglobulinémie.

Le métabolisme phosphocalcique est rarement perturbé.

Les lacunes osseuses décrites par MEMIN et GIRAUD (50) au niveau des os plats et du crâne, COSTE (21) : humérus, radius et crâne, KAPPELER : fémur, bassin, côtes et sternum, MEMIN (49) (48) : maxillaire inférieur, écaille de l'occipital,

BASCH (3) crâne, glène de l'omoplate et aile iliaque gauche, correspondent à un processus lytique qui rentre dans un cadre nosologique qui n'est pas uniquement celui de la maladie de Waldenström. Le malade de BASCH qui présentait une lyse au niveau de la gène et d'une partie de la tête humérale ainsi que dans l'aile iliaque gauche, était porteur d'un réticulosarcome vérifié lors de la biopsie.

C'est ainsi que BASCH et Seligmann(61) en sont venus à individualiser deux formes cliniques suivant l'aspect cytologique :

- la forme plasmocytaire qui associe une infiltration plasmocytaire de la moelle soit massive, soit limitée mais franchement dystrophique à côté d'une prolifération lymphocytaire notable, une insuffisance médullaire quasi totale, un taux d'Ig normales effondré et une lyse osseuse très importante. Cette forme évoluant vers la mort très rapidement.
- la forme réticulosarcomateuse.
La macroglobulinémie peut être associée d'emblée au réticulosarcome. L'évolution fébrile est ici aussi très rapide. On retrouve des localisations osseuses lytiques très importantes et une prolifération lymphocytaire soit au contact, soit à distance de la prolifération réticulaire dystrophique. Cette association peut s'effectuer au cours de la maladie de Waldenström et amener à la mort rapidement dans un tableau de réticulo-sarcomatose généralisée que nous venons de décrire.

Ces deux formes cliniques posent le problème des dysglobulinémies IgM réactionnelles et des dysglobulinémies au cours des maladies de Waldenström vraies. Nous reverrons ce problème dans le chapitre consacré aux IgM paranéoplasiques, et aux maladies avec composé M.

L'observation rapportée par LIAUDET (38) en Décembre 1970, à propos d'un homme de 73 ans, atteint d'une maladie de Waldenström typique, découverte après l'apparition progressive d'une tumeur osseuse sternale semble plus significative :

Cette tumeur apparue progressivement en 4 mois, du volume d'une orange, arrondie, ni expansive, ni battante, indolore, de consistance dure, adhérait aux plans profonds, mais la peau était mobilisable sur la tumeur ; le malade en très mauvais état général ne souffrait que de toux, et de dyspnée. Le bilan biologique mettait en évidence une maladie de Waldenström typique.

- 2 ponctions sternales avaient été réalisées dont voici les résultats :

- . mégacaryocytes assez nombreux,
- . 3,5 % d'érythroblastes normaux.
- . 0,5 % de plasmocytes,
- . 2,5 % d'éléments granuleux,
- . 0,5 % de monocytes
- . 93 % de cellules lymphoïdes polymorphes, lymphocytaires et lymphoblastiques.

- la ponction de la tumeur avait montré à l'examen anatomo-pathologique que la quasi totalité des cellules était des cellules lymphoïdes identiques à celles de la moelle.

- Il en était de même pour l'adénogramme.

Le myelogramme, la ponction tumorale, l'adénogramme, montraient donc une infiltration lymphoïde polymorphe massive faite de petits lymphocytes normaux et de cellules intermédiaires avec les lymphocytes.

Le bilan osseux ne montrait pas d'anomalie excepté au niveau du sternum où des tomographies montraient une rupture de la corticale sternale antérieure à la partie inférieure du corps affirmant ainsi le point de départ osseux de cette tumeur lymphoïde.

Il semble donc que cette observation rapporte le cas d'une diffusion de l'affection à la moëlle osseuse telle qu'elle existe généralement dans la maladie de Kahler et authentifie les relations de cause à effet entre la maladie de Waldenström et les lésions osseuses en opposition avec Olmer (54) qui affirmait que le bilan osseux radiologique était négatif et que l'absence de lésion osseuse était un élément du diagnostic.

Un autre aspect des formes rhumatologiques de la macroglobulinémie est l'atteinte ostéo-articulaire.

Il semble que ces lésions soient plus rarement encore retrouvées que les atteintes osseuses proprement dites. Delbanc, Chini, Ravault, parlent d'arthropathies dysprotidémiques. MEMIN (48) cite le cas d'un malade porteur d'une maladie de Waldenström connue depuis un an et qui présenta un syndrome douloureux et ankylosant des 2 épaules. Le bilan radiologique montra au niveau des épaules un remaniement morphologique et structural important avec aplatissement de la tête humérale, destruction de la surface articulaire, images de condensation vaguement triangulaire avec des alternances de zones plus denses et plus claires évoquant les images d'infarctus osseux. Le bassin et les hanches étaient normaux.

Ces manifestations ostéo-articulaires des 2 épaules permirent de découvrir au niveau du crâne et du massif facial des signes d'ostéolyse importants.

D'autres auteurs citent des aspects identiques à ceux d'un rhumatisme inflammatoire, ou d'un syndrome du canal carpien.

Les images radiologiques du malade de MEMIN font évoquer un processus de nécrose aseptique (altérations pariétales, microthromboses dues à l'hyperviscosité (cryoglobulinémie, en seraient responsables). MEMIN envisage également les séquelles d'une hémarthrose. Les associations à une amylose, à un rhumatisme inflammatoire ont été décrits et sont à côté de l'action spécifique de la maladie autant d'origines possibles des lésions ostéo-articulaires.

En conclusion, sur le plan rhumatologique, les phénomènes les plus caractéristiques nous paraissent :

- les douleurs
- les ostéolyses;
- les tumeurs osseuses lymphocytaires.

Il faut aussi noter la possibilité d'ostéonécrose, d'arthropathies inflammatoires ou amygloïdes.

6) - Formes digestives, urogénitales et cutanées.

La découverte de lésions spécifiques au niveau des viscères en dehors du système réticulo-endothélial est de plus en plus fréquente.

Du point de vue digestif, on peut rencontrer, à partir des hémorragies digestives sans substratum anatomique et liées seulement aux troubles de la crase sanguine, jusqu'à l'entéropathie exsudative liée à l'infiltration des parois intestinales, toute une symptomatologie dont l'origine est parfois difficile à retrouver.

Les tumeurs digestives sont fréquentes et en particulier les tumeurs gastriques (60 % des tumeurs digestives (33) ; elles peuvent rester asymptomatiques ou se révéler par des nausées, vomissements, douleurs, dysphagie. Elles peuvent être localisées ou très étendues, réalisant une infiltration de toutes les parois du cardia au pylore (Solignac (64), (34)).

On peut voir également des tumeurs intestinales (Cabrera), duodénales (Borrera), hépatique ou pancréatique.

Les signes de compression, essentiellement par adénopathie profonde à type de troubles de la déglutition, de syndrome ulcéroforme ou de crises douloureuses pseudo-occlusives peuvent également se rencontrer.

L'atteinte du système génital semble plus rare ; certains auteurs ont cité l'infiltration de la prostate (Wood) du ligament large (Kissel).

Par contre, l'atteinte rénale est plus régulièrement rencontrée : la protéinurie est souvent modérée entre 0,2 et 1 g/l, elle n'est supérieure à 1 g/l que dans 20 % des cas.

La protéinurie de Bence Jones est retrouvée fréquemment ainsi que des altérations microscopiques (43) à type d'infiltration lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire dans l'interstitium du cortex superficiel, de dépôts non amyloïdes sur la face endothéliale de la membrane basale qui est épaissie mais non altérée. Morel-Maroger a retrouvé des dépôts d'amyloïdose rénale dans 3 cas sur 16, ce qui pose à nouveau le problème de l'association. Amylose-Waldenström.

Enfin, on peut retrouver des altérations liées à des complications mécaniques, telles qu'obstruction tubulaire avec cylindres, dépôts intraglomérulaires artériolaires fixant fortement l'antisérum anti IgM, dépôts de localisations sous endothéliales si le taux d'IgM est élevé ou s'il existe une cryoglobulinémie.

Au niveau du rein, on peut également observer une infiltration tumorale (Fressinaud (32) : tumeur périrénale).

L'atteinte cutanée, est, elle aussi, fréquente, et peut revêtir plusieurs aspects.

Il semble que le plus fréquent soit l'infiltration superficielle de la peau faisant évoquer une éruption ou une réaction allergique siégeant souvent au niveau du tronc (57) : malade de Privat : (Waldenström avec localisation cutanée à type de réticulose) ou du visage, pouvant prendre alors l'aspect léontiasique (14).

En fait, les lésions dues à l'infiltration spécifique de la peau peuvent avoir des aspects et des topographies variés : certains auteurs ont signalé des tumeurs au niveau du visage, d'autres, des infiltrations diffuses de la racine des membres et du thorax.

En résumé, on peut dire qu'à côté des pétéchies, du purpura et des hémorragies, communs aux autres maladies,

l'atteinte cutanée de cette affection réalise des infiltrats plus ou moins importants diffus, sans limite précise ou sous l'aspect de nodules plus ou moins profonds unique ou multiple en n'importe quel point du corps mais surtout sur le visage.

Il faut évoquer également le problème du zona qui semble être assez fréquemment associé à la maladie de Waldenström. Cette éruption considérée parfois comme un élément paranéoplasique, poserait le problème des relations cancers-Waldenström.

--oOo--

V. - OBSERVATIONS.

OBSERVATION N° 1 :

Monsieur A... Emile, âgé de 77 ans, hospitalisé dans le Service de Rhumatologie le 9 Janvier 1967.

Ce malade avait été initialement hospitalisé dans le service de Neurologie pour de violentes douleurs post-zonateuses au niveau du territoire de D12 ayant nécessité une radicotomie postérieure. C'est l'accélération importante de la vitesse de sédimentation (120-126), associée à une altération sévère de l'état général, qui avait fait penser à une maladie de Kahler et motivé son transfert en rhumatologie.

Examen clinique :

- altération de l'état général,
- infection urinaire,
- atténuation des douleurs.

Radiographies :

- arthrose vertébrale,
- remaniement discret des branches pelviennes
- fibrose pulmonaire.

Signes biologiques :

- V.S. : 120-126.
- Pr : 76 g/l
- G.R. : 4 700 000
- G.B. : 9 000 dont 22 % de lymphocytes.

- Medullogramme :

. série rouge	20 %
. série granuleuse	53 %
. lymphocytes	21 %
. plasmocytes	1 %
. cellules réticulaires	1 %

- Electrophorèse :

. Alb	α 1	α 2	β	δ
43,5	4,5	14	7	31

- Protéinurie Bence Jones Type Kappa.

- Immuno-électrophorèse :

- . IgA 130 %
- . IgG 65 %
- . IgM 350 % type Kappa.

- ultracentrifugation :

- . S1 4,19 (61,88 %)
- . S2 6,48 (13,67 %)
- . S3 16 (22,85 %)
- . S4 23,35 (1,6 %)

RESUME :

Ce malade qui a été perdu de vue depuis, présentait une Maladie de Waldenström découverte à l'occasion de douleurs post-zonateuses importantes associées à une altération importante de l'état général, une infection urinaire et une accélération de la vitesse de sédimentation.

---oOo---

OBSERVATION N° 2 :

Madame G... Françoise, âgée de 72 ans, hospitalisée le 24 Novembre 1969 pour une cruralgie droite, sans antécédents particuliers.

Examen clinique, à l'entrée :

- Pas d'hépatosplénomégalie ni d'adénopathie.
- Lésions purpuriques,
- Hypoacousie droite d'origine vasculaire.
- Oeil droit : opacification de la cornée.
- Oeil gauche : pas de lésions spécifiques.
- Douleurs au niveau de la colonne dorsale et cruralgie droite.
- Pneumopathie en cours d'hospitalisation.

Radiographies :

- Hyperostose rachidienne associée à une déminéralisation.

Signes biologiques :

- 1969 :
- V.S. : 130-140
 - Pr : 76
 - Cholestérol : 135
 - Plaquettes : 140 000
 - G.R. : 3 700 000
 - G.B. : 3 000 dont 32 % de lymphocytes.
 - Présence de cryoglobulinémie.
 - Myélogramme :

. série rouge	21 %
. série granuleuse	54 %
. lymphocytes	20 %
. plasmocytes	1 %
. cellules réticulaires	1 %

- Electrophorèse :

. Alb	α 1	α 2	B	γ
32 %	4	12	10	42

- Protéinurie B.J. type Kappa.
- Taux d'IgM monoclonale. 30 g/l (estimation électrophorétique).

1972 :

- V.S. : 135-140
- Pr : 71,5 g/l
- Electrophorèse :

Alb	α 1	α 2	B	γ
43 %	7 %	7 %	8 %	35 %

- Ultracentrifugation :

. s1 : 3,92	}	(75,25 %)
. s2 : ?		
. s3 : 16,6		(22,6 %)
. s4 : 24,77		(1,16 %)
. s5 : 41,21		(1,10 %)

- Taux des IgM : 21,4 g/l

- Immunoélectrophorèse :

- . IgA : 5,4 g/l
- . IgG : 0,36 g/l
- . IgM : 4,2 g/l (sous estimé 5 fois) type Lambda.

Traitement :

- Chloraminophène : 1 cp/j.
- Antibiotiques et Aspirine contre la pneumopathie.

Evolution :

- En 1972, pas d'aggravation et réduction du taux d'IgM à 21,4 g/l, mais apparition de signes digestifs à type de diarrhée et de dorsalgies.

RESUME :

Maladie de Waldenström décelée à l'occasion de douleurs vertébrales , sans altération de l'état général accompagnée de signes purpuriques, d'infection, puis de diarrhée et associée à une hyperostose et déminéralisation rachidienne.

OBSERVATION N° 3 :

Madame P... Suzanne, âgée de 64 ans, hospitalisée
le 25 Avril 1973 à la suite :

- de douleurs diffuses persistantes avec lombalgies
et céphalées.
- de fatigabilité.

Antécédents récents :

- Epistaxis et pneumopathie récidivante.

Examen clinique à l'entrée :

- Aucun signe de localisation.

Radiographie :

- Hyperostose ankylosante vertébrale.

Signes biologiques :

- V.S. : 154-157.
- Pr : 126 g/l
- G.R. : 2 700 000
- G.B. : 6 500 dont 39 % de lymphocytes.
- Plaquettes : 240 000
- Viscosité : 11,6 c/s pour le sang total.
7,4 pour le plasma.

- Myélogramme :

. série rouge	1 %
. série granuleuse	41 %
. série lymphocytaire	48 %
. Plasmocytes	2 %

- Electrophorèse :

. Alb	α 1	α 2	B	γ
28 %	2 %	6 %	6 %	58 %

- Taux des IgM : 67 g/l (estimation électrophorétique).
- Immunoélectrophorèse :
 - . A : 7 g/l
 - . G : 0,36 g/l
 - . M : 42 g/l type K
- Ultracentrifugation :
 - . s1 : 3,86 (25,4 %)
 - . s2 : 6,22 (1,9 %)
 - . s3 : 15,26 (64,2 %)
 - . s4 : 22,32 (6,7 %)
 - . s5 : 53,90 (1,8 %)
- Absence de cryoglobuline.

Traitement :

- 3 plasmaphereses..
- Chloraminophène : 3 cp/j. puis 2 cp/j.
- Zyloric : 1 cp/j.

Evolution :

- Amélioration sensible de l'état général et des douleurs.
- Apparition de cystites fréquentes et de crise de goutte.

RESUME :

Maladie de Walenström découverte à la suite de douleurs diffuses et de fatigabilité accompagnée d'infection et de signes hémorragiques.

OBSERVATION N° 4 :

Madame T... Pauline, âgée de 83 ans, hospitalisée le 14 Juin 1971 à la suite de la découverte d'une élévation de la V.S. et d'un pic X à base droite, au cours d'un bilan biologique pour des lombalgies.

Antécédents :

- Lombalgies anciennes,
- Hémorroïdes qui saignent,
- Arthrose vertébrale.

Examen clinique à l'entrée :

- Aucun signe de localisation.
- Etat général conservé mais douleurs vertébrales.

Radiographie :

- Scissurite à droite,
- Cyphoscoliose importante,
- Arthrose vertébrale,
- Déminéralisation.

Signes biologiques :

- V.S. : 33-69.
- Pr : 73 g/l
- G.R. : 5 100 000
- G.B. : 6 700 dont 25 % de lymphocytes.
- Myélogramme :

. Série rouge	24 %
. Série granuleuse	48 %
. Lymphocytes	17 %
. Plasmocytes	4 %
. Cellules réticulaires	1 %

- Electrophorèse :

. Alb	α 1	α 2	- B	β
49,5	3,5	10,1	9,1	27,6

- IgA : 1,8 g/l
 - IgG : 11,16 g/l
 - IgM : 4,2 g/l
- Immunoélectrophorèse :
 - . IgM augmentées de type K sans diminution des autres gamaglobulines.
- Ultracentrifugation :
 - . s1 3,77 (71,76 %)
 - . s2 6,22 (13,8 %)
 - . s3 15,02 (14 %)
- Taux des IgM : 11 g/l (estimation électrophorétique)
- Absence de cryoglobuline.

Traitement :

- Au début, traitement de l'arthrose seul.

Evolution :

- Altération de l'état général en 1972.)
- Aggravation des douleurs des M.I. } Chloramino-
phène :
3 cp/j
- En 1973, apparition sur les radiographies du crâne de petites images lacunaires.
- Augmentation progressive des IgM et diminution des IgA et IgG.

RESUME :

Maladie de Waldenström décelée dans un contexte de lombalgies anciennes, d'évolution lente, mais progressive. Il faut noter la déminéralisation osseuse, la présence de petites lacunes au niveau du crâne et la plasmocytose médullaire.

OBSERVATION N° 5 :

Mr. V... Arthur, 80 ans, était suivi régulièrement soit dans le service, soit à la consultation de rhumatologie depuis 1958, date à laquelle il avait été adressé pour des douleurs persistantes des deux membres inférieurs.

Antécédents :

- Périarthrite scapulo-humérale gauche.
- Cervicalgies et lombalgies.
- Plus récemment, asthénie physique et psychique.

A l'entrée :

- Eruption morbilliforme, non prurigineuse, au niveau du tronc.
- T.R. : lobe gauche de la prostate légèrement augmenté de volume.

Biologie :

- V.S. : 13-24.
- Pr : 69 g/l
- Phosphatases acides normales.
- Electrophorèse :

Alb	α 1	α 2	β	γ
58,4	1,7	10,5	16,5	12,9

Radiographie :

- Condensation du versant iliaque gauche avec irrégularité des berges de l'articulation sacro-iliaque.

Traitement :

- Aspirine - Radiothérapie (inefficaces).
- Prednisone (effet favorable).

1959 :

- Persistance de l'érythème et des douleurs atténuées par 40 U d'ACTH toutes les 2 à 3 nuits.
- Apparition d'une dépression extrême en Septembre ayant motivé un séjour en clinique psychiatrique.
- G.R. 4 300 000
- G.B. 7 000 dont 35 % de lymphocytes,
- V.S. 18-30.
- Electrophorèse et protides totaux inchangées.

1960 :

- Asthénie et douleurs importantes type radiculite L5 incomplète.
- Erythème ,
- Surdité gauche récente.
- V.S. : 44-55.
- Pr 68
- G.R. : 4 700 000
- G.B. : 10 500 dont 20 % de lymphocytes.
- Medullogramme :
 - . série rouge 12 %
 - . série granuleuse 78 %
 - . lymphocytes 10 %
- Electrophorèse :

. Alb	α 1	α 1	B	λ
40,6	5,8	14,5	14,4	24,7
- Traitement :
 - . Cortrophine : 20 U/j ou tous les 2 jours.
 - . Palfium - Phénergan.

1961 :

- Amélioration des douleurs lors d'une croisière en Méditerranée.
- Erythème intermittent.
- Episode fébrile inexpliqué pendant une dizaine de jours.

- V.S. : 74-96
- Pr : 68 g/l
- G.R. : 4 500 000
- G.B. : 9 000 dont 22 % de lymphocytes
- Traitement : 20 U de Cortrophine tous les 2 jours.

1962 :

- Même symptomatologie qu'en 1961.
- Aspect cushingoïde : $\frac{1}{2}$ Cortrophine tous les 2 jours seulement + Avafortan et Palfium.

1965 :

- Dermatose de plus en plus importante.
- Oedème des chevilles,
- Foie et rate, ganglions : R.A.S.
- Lymphographie et biopsie medullaire normale.
- V.S. : 2-13-57.
- Pr : 77,5
- G.R. : 5 000 000
- G.B. : 8 700 dont 28 % de lymphocytes.
- Electrophorèse :

. Alb	α 1	α 2	β	γ
48,8	4,1	9,1	7	31

- Ultracentrifugation :
 - s1 : 4,02 - (66,97 %)
 - s2 : 6,13 - (15,7 %)
 - s3 : 15,39 - (16,44 %)
 - s4 : 22,3 - (0,69 %)
- Traitement : A.C.T.H. 10 U/3 jours.

1966 :

- Persistance des douleurs mais atténuation grâce au Glifanan.

- V.S. : 25-77
- G.R. : 3 900 000
- G.B. : 16 900 dont 14 % de lymphocytes,
- Alb : 47,3 - 1 : 5,8 - 9,6 - B : 8 - 29,3.
- Ultracentrifugation :
 - . s1 : 4 (69,46 %)
 - . s2 : 6,48 (10,26 %)
 - . s3 : 14,72 (19,03 %)
 - . s4 : 22,85 (1,25 %)
- Traitement : Glifanan et A.C.T.H. : 60 U/2 jours.

1967 :

- Asthénie importante,
- Foie, rate, ganglions : R.A.S.
- V.S. : 100-111.
- Pr : 74,2
- G.R. : 4 100 000
- G.B. : 11 600 dont 26 % de lymphocytes.
- Electrophorèse :

. Alb	1	2	B	
41,5	6,3	8,6	9,8	33,8
- Ultracentrifugation :
 - . s1 : 4,41 (67,48 %)
 - . s2 : 6,48 (9,64 %)
 - . s3 : 15,49 (22,%)
 - . s4 : 23,94 (0,9 %)
- Traitement : Glifanan et A.C.T.H. : 60 U/2 jours.

1969 :

- Douleurs des membres inférieurs, asthénie, dépression psychique, gastralgies.
- Pr : 66,5
- Electrophorèse :

. Alb	α1	α 2	B	γ
39,5	7	11	9,8	32,7
- Traitement : Valium - Glifanan - A.C.T.H. 60 U/2 j.

1970 :

- Asthénie physique et psychique, pertes de mémoire.
Infection urinaire.
- Radiographie : infiltrat de la partie inférieure
du champ droit.
- V.S. : 60-100.
- Pr : 61.
- Electrophorèse :

. Alb	α 1	α 2	B	γ	
37,3	9	11	8	33,8	dont

20,1 % d'IgM
- G.R. 4 400 000
- G.B. : 10 200 dont 18 % de lymphocytes.
- Medullogramme :

. série rouge	19 %
. série granuleuse	42 %
. lymphocytes	30 %
. monocytes	1 %
. cellules réticulaires	0
- Ultracentrifugation :

. s1	: 3,78 (66,7 %)
. s2	: 5,67 (7,23 %)
. s3	: 14,47 (25,45 %)
. s4	: 22,35 (1,15 %)
- Traitement :
 - . Plasmaphorèses,
 - . Synacthène,
 - . Nibiol,
 - . Pervincamine.

1971 :

- Douleurs surtout au membre inférieur gauche,
- Troubles de la vigilance.
- Difficulté à la parole avec fausses routes,
- Réflexes vifs et syndrome d'Aran-Duchenne bilaté-
ral.
- V.S. : 110-132.
- Pr : 58

- Electrophorèse :

. Alb	$\alpha 1$	$\alpha 2$	B	X
39	9	16	11	25

- G.R. : 3 830 000

- G.B. : 5 200 dont 26 % de lymphocytes.

- Medullogramme :

. série rouge	13 %
. série granuleuse	59 %
. série lymphocytaire	22 %
. plasmocytes	1 %
. cellules réticulaires	0

- Immunoélectrophorèse :

- . IgA : 47 %
- . IgG : 85 %
- . IgM : 2100 % type K

Urine : P.B.J. type K

- Ultracentrifugation :

- . s1 : 3,81 (72,25 %)
- . s2 : 5,66 (6,85 %)
- . s3 : 15,28 (20,9 %)
- . s4 : 25,8 (traces).

- Traitement : Solumedrol : 40 mg/j

1972 :

- Altération de l'état général,
- Perte de mémoire,
- Infection urinaire et troubles mictionnels.
- V.S. : 135-140.
- Pr : 57
- Immunoélectrophorèse.
 - . IgA : 43 %
 - . IgG : 98 %
 - . IgM : 4 500 % type K
- Traitement symptomatique des troubles urinaires.

1973 :

- Altération importante de l'état général,
- troubles mictionnels et découverte d'un cancer de la prostate.
- infections multiples,
- obnubilation,
- encombrement pulmonaire avec macronodules diffus à la radiographie, ainsi que plusieurs tassements vertébraux.

- V.S. : 135-146.
- Pr : 49
- Electrophorèse :

. Alb	α 1	α 2	B	γ
52	5	10	8	25

- G.R. : 2 780 000
- G.B. : 5 300 dont 50 % de lymphocytes.
- Medullogramme :

. série rouge	0 %
. série granuleuse	58 %
. lymphocytes	22 %
. monocytes	19 %
. cellules réticulaires	1 %
. éléments métastatiques probables.	

- Viscosité :

. 3,3 sang total,
. 2 plasma.

- Absence de cryoglobuline.

- Immunoélectrophorèse :

. IgA : 34 %
. IgG : 48 %
. IgM : 1440 % type K.

- Ultracentrifugation :

. s1 : 3,89 (69 %)
. s2 : 6,2 (2 %)
. s3 : 16,75 (23,2 %)
. s4 : 26,63 (2,8 %)

- Traitement : Oestrogenothérapie et corticothérapie.

RESUME :

Maladie de Waldenström de découverte biologique chez un homme de 67 ans, suivi depuis deux ans pour des manifestations rhumatologiques banales.

Il semble que l'on puisse faire rentrer dans le cadre de la maladie :

- les manifestations rhumatologiques,
- les troubles cutanés,
- les altérations psychiques,
- les diverses manifestations infectieuses,

Les manifestations pulmonaires observées à deux reprises (1970 et 1973) n'ont pu voir leur nature formellement établie.

L'élément essentiel paraît bien être l'association d'un cancer épithélial, en l'occurrence cancer prostatique avec métastases osseuses.

Ce malade est décédé le 5 Février 1973.

--oOo--

OBSERVATION N° 6 :

Il s'agit d'une malade de 69 ans, hospitalisée en 1973 dans le service de pneumologie pour un épisode infectieux avec dyspnée d'effort.

Antécédents :

Broncho-pneumopathies à répétitions.

Examen clinique à l'entrée :

- Pas de fièvre mais amaigrissement,
- toux sans expectoration,
- Dyspnée d'effort sans cyanose,
- Silence respiratoire à la base droite
- Ganglions foie et rate : R.A.S.
- Polyalgies diffuses, atypiques au niveau de l'appareil locomoteur.

Radiographie :

- Volumineuse opacité dense occupant la quasi-totalité du champ pulmonaire droit à limite inférieure assez nette, associée à des images claires, multiples, siégeant dans le 1/4 supérieur. Opacité accompagnée d'une ascension de l'hémicoupole correspondante avec vraisemblablement une pachypleurite axillaire.

A gauche, sur les coupes tomographiques postérieures et moyennes, nodule dense de la corne inférieure du hile et infiltrats flous de la région parahilaire et de l'extrême base sur les coupes antérieures.

Bilan osseux : négatif.

Bronchoscopie :

Sténose de la L.S.D. avec une muqueuse mamelonnée et irrégulière, un orifice L.M. retréci, avec un éperon très élargi. Une muqueuse hypervascularisée et infiltrée au niveau de L.I.D.

Biopsies au niveau de l'éperon L.M. et L.S.D :

Muqueuse massivement infiltrée par des éléments lymphocytaires plus rarement lymphoblastiques sans aucune image plasmocytoïde. L'aspiration et les cytologies après bronchoscopie retrouvent de très nombreux éléments lymphocytaires.

Biologie :

V.S. : 136-138.

Pr : 104 g/l

G.R. : 3 200 000

G.B. : 4 500

Pr urinaire : 1 g/l

Electrophorèse : pic étroit des γ à 55 % (soit 38 g/l de protéine monoclonale).

Immunoélectrophorèse :

- . IgG 122 % soit 16 g/l
- . IgA 31 % soit 0,74 g/l
- . IgM 5 500 % soit 677 g/l de type Kappa.

Urine : pas de P.B.J. mais protéine sérique en excès.

Myélogramme : lymphocytose : 77 %.

Ponction biopsie medullaire : moëlle surtout adipeuse avec présence d'assez nombreux foyers hémato-poïétiques sans infiltration caractéristique par des cellules lympho-plasmocytaires.

Histologie :

Ponction biopsie pleurale : infiltration d'éléments lymphocytoïdes dans le fascia sous pleural.

Ponction biopsie pulmonaire au sein de la masse pseudo-tumorale : tissu pulmonaire infiltré d'éléments lymphoplasmocytaires compatibles avec la maladie de Waldenström, d'autant plus que ces cellules sont séparées par un matériel protéique fortement P.A.S. (+) qui correspond sans doute à un précipité de macroglobuline. Ce dernier aspect

permet d'authentifier et de confirmer cette localisation pseudotumorale de la maladie de Waldenström.

Etude du terrain immunitaire :

- Cuti réaction et I.D.R. négatives.
- Test au dinitrochlorobenzene négatif.
- T.T.L. en présence de phytohémagglutinine : taux de transformation effondrés.
- Tests cutanés microbiens négatifs.
- Pas d'augmentation des antistaphylolysines après vaccination au Divasta.
- Pas de cryoagglutinine.
- Waaler Rose : positif au 1/128. Latex : + +
- C.R.P. : positif au 1/8.
- Pas de cellules de Hargraves.
- Pas d'anticorps antinucléaires.
- Complément sérique : (72 % de la normale pour le composé C3), 103,7 Unités Soulier.

Caryotype : pas d'anomalie.

Evolution :

Remarquable tolérance sur le plan pulmonaire et hématologique. Pas de traitement.

RESUME :

Chez une malade de 69 ans, ayant présenté depuis 2 ans des pneumopathies à répétition, le bilan radio-tomographique objective une volumineuse opacité pseudo-tumorale occupant la quasi totalité du champ pulmonaire droit. Les tests biologiques d'orientation (Pr totaux à 104 g/l, V.S. à 136-138 et les globulines à 55 %) et la biopsie bronchique montrant une muqueuse massivement infiltrée par des éléments lymphocytaires font suspecter le diagnostic de maladie de Waldenström.

L'immunoélectrophorèse et l'ultracentrifugation confirment la présence d'une immunoglobuline M de type Kappa en excès dans le sang et les urines. La ponction biopsie pulmonaire permet de retrouver la même infiltration lymphocytaire et permet ainsi d'authentifier cette forme pseudo-tumorale de maladie de Waldenström.

---oOo---

- PRESENTATION SYNOPTIQUE DES SIX OBSERVATIONS -

SEXE - AGE	M - 77	F - 72	F - 64	F. 83	M. 67	F. 69
SIGNES D'APPEL	Douleurs	Douleurs	Douleurs	Douleurs	Douleurs	Dyspnée et Douleurs
ALTERATION DE L'ETAT GENER.	+	-	-	+	+	+
HEMORRAGIES	-	+	+	+	+	-
INFECTIONS	+	+	+	+	+	+
ATTEINTE VISCERALE	Fibrose Pulmonaire	Pneumopathie Dénératise-tion rachidienne.	Pneumopathie récidivante Douleurs du rachis	Poumon ? (scissurite) Dénératise-tion Poumons ? Lacunes crâniennes.	Système nerveux. Peau . Douleurs M.I. et rachis	Tumeur pulmonaire
FOIE - RATE	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.
GANGLIONS						
V.S.	120-126	130-140	154-157	33-69	74-96 à 135-140	135-138
PROTIDES	76	76	126	73	77 à 49	104
G.R.	4,7 M	3,7 M	2,7 M	5,1 M	4,7 à 2,78 M	3,2 M
G.B.	9000	3000	6500	6700	11600 à 5200	4 500
LYMPHOCYTES	22 %	32 %	39 %	25 %	10 à 30 %	
COMPOSE) S MONOCLONAL) U	PBJK	52g/l d'IgMK PBJK	67g/l d'IgMK PBJK	15g/l d'IgMK PBJK	18g/l d'IgMK PBJK	52g/l d'IgMK PBJK
MEDULLOGRAMME						
LYMPHOCYTOSE	21 %	20 %	48 %	6 à 17 %	10 à 30 %	17 %
PLASMOCYTOSE	1 %	1 %	1 %	4 à 6 %	1 %	
HYPERVISCOSITE			+		-	
AUTO-ANTICORPS		Cryoglobuline	-	-	-	Facteur rhumatoïde
MALADIE ASSOCIEE	Arthrose vertébrale	Hyperostose ankylos. vert.	Hyperostose ankylos.vert.	Arthrose vertébrale	Epithélioma prostatique	-
TRAITEMENT	-	Chloraminophène	Chloraminophène plasmaphé-rèse.	Chloraminophène	Corticothérapie plasmaphé-rèse.	-

- REMARQUES CONCERNANT LES OBSERVATIONS -
=====

ETIOLOGIE :

- * Sexe : 2 hommes pour 4 femmes,
- * Age : entre 64 et 83 ans lors de la découverte de la maladie.

CLINIQUE :

* Signes d'appel :

5 malades avaient été adressés en rhumatologie. Ils se plaignaient de douleurs atypiques. La 6ème avait été hospitalisée en pneumologie ; elle présentait une dyspnée d'effort, mais on retrouvait aussi chez elle des douleurs.

* Altération de l'état général :

Nous la retrouvons 4 fois sur 6, mais si parfois elle fait partie des signes de début (n° 1 et n° 6), il semble plutôt qu'elle soit liée à l'évolutivité de la maladie et n'apparaissent dans certains cas que tardivement (n° 4 et n° 5).

* Hémorragies :

4 fois sur 6. Il s'agissait de rectorragies, de lésions purpuriques, d'épistaxis. Leur origine ne semble pas due à un déficit numérique en plaquettes.

* Sensibilité aux infections :

Elle paraît très importante. Parmi nos six malades, tous ont présenté dans leurs antécédents immédiats ou au cours de la maladie, des épisodes infectieux souvent récidivant en particulier pulmonaire.

Ce symptôme traduit donc une baisse de l'immunité, notamment humorale dont en témoigne chez 3 malades, la

diminution des IgG et des IgA. Si dans les 3 autres cas, ces immunoglobulines sont en quantité normale, ou augmentée il faut admettre que, comme dans la maladie de Kahler, elles ont en pratique moins d'activité anticorps bien que les examens de laboratoire leur reconnaissent les mêmes propriétés que ce soit les IgA, les IgC ou les IgM produites en excès.

* Atteintes pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire peut être divisée en 2 grands groupes :

- d'une part, les affections non spécifiques à type d'infection. Quatre de nos malades (1,2,3,6), ont présenté une pneumopathie fébrile. Un autre (n° 4) présentait à la radio une image de scissurite.
- d'autre part, des atteintes spécifiques.

L'observation n° 6 nous montre une femme avec une volumineuse pseudo-tumeur du champ pulmonaire droit dont les caractères histologiques prouvent bien qu'il s'agissait d'une localisation de la maladie de Waldenström.

L'observation n° 5 est plus difficile à interpréter du fait qu'il n'y a pas eu de biopsie et que d'autre part, l'évolution a été modifiée par l'association d'un cancer. Cependant, l'existence de lésions nodulaires observées à deux reprises (1970 et 1973), et dont les premières ont été spontanément régressives, fait suspecter leur nature spécifique.

Le problème de la fibrose pulmonaire (observation n° 1) est encore plus complexe : s'agit-il d'une fibrose idiopathique ou induite par une quelconque maladie associée ou bien d'une fibrose d'origine macroglobulinémique liée directement à la macroglobulinémie ou à une lésion spécifique pulmonaire passée inaperçue.

* Manifestations rhumatologiques :

- leur discussion nous amène à insister sur les douleurs et en particulier les tableaux pseudo-radiculaires (observation n° 3 et n° 5), leur caractère atypique mal systématisé doit être souligné.
- L'existence de lacunes crâniennes (observation n° 4) est certainement spécifique malgré l'absence de preuve.
- Quant à la déminéralisation (observation n° 2 et 4), elle fait discuter son origine banale chez des sujets âgés qui sont souvent porteur d'une arthrose rachidienne rencontrée chez 4 d'entr'eux (2 fois, d'ailleurs, sous forme d'hyperostose ankylosante, ce qui nous semble devoir être souligné).

* L'évolution :

- 1 de nos malades n'a pas été traité,
- 1 autre a été perdu de vue
- 3 ont été traités par le Chloraminophène et 2 par plasmaphérèses,
- 1 seul a reçu de la Cortisone.
- Parmi les 5 malades qui sont suivis régulièrement, 1 seul est décédé, mais après plus de 13 ans de lente évolution. Encore faut-il noter la survenue d'un cancer de la prostate en 1973.
- Quant aux 4 autres, l'évolution se poursuit d'une façon pavisymptomatique depuis 1 à 4 ans.

Classiquement, on décrit 3 formes évolutives :

- une forme incipiens sans manifestations cliniques
VESIN -(68): aucun des cas cités n'entrait dans ce cadre.

- des formes évolutives où l'issue survient, à l'image de ce qui se passe dans le Kahler, en quelques années. Ce n'a été le cas, jusqu'à présent, pour aucun de nos malades.
- Nos observations se classent dans la 3ème catégorie : celle des formes lentement évolutives ou la survie est en moyenne d'au moins 10 ans.

BIOLOGIE :

* V.S.

Dans 5 cas, elle a été au moins une fois supérieure à 120 à la première heure ; chez le 6ème, (observation n° 4), elle n'a été que de 33 à la première heure, et 69 à la deuxième heure.

* Pr totaux :

Dans tous les cas > à 73 au moins une fois.

* Formule :

Anémie < 4 000 000 retrouvée 3 fois sur 6
leucocytose très variable, entre 16 900 et 3 000
Lymphocytose variable entre 18 % soit 1836 en valeur absolue, et 50 % soit 2650.

* Lymphocytose medullaire :

Variable entre 6 et 48 %.

* Taux des immunoglobulines IgM entre 11 et 67 g/l

IgA : Augmentées 1 fois, (obs. n° 1)
 Diminuées 4 fois,
 Inchangées 1 fois.

IgG : augmentées 1 fois, (obs. n° 6)
 diminuées 4 fois,
 inchangées 1 fois.

Il semble bien que le taux d'IgM s'élève lentement mais progressivement à l'inverse du taux des IgA et IgG qui diminue régulièrement (obs. n°4 et N° 5).

IgM type K : 5 fois

IgM type L : 1 fois

* Exploration de l'immunité :

4 cuti-réactions : 2 positives et 2 négatives.

Présence de cryoglobuline chez 1 malade,

Présence de facteur rhumatoïde chez un autre.

* Ultra-centrifugation.

La constante liée à la masse moléculaire du composé le plus lourd varie de 15,02 (obs. n° 4) à 53,9 (obs. n° 3).

Le pourcentage de ce composé lourd semble augmenter en fonction de l'élévation du taux des IgM alors que le pourcentage du composé s2 diminue de façon identique à celle des B globulines (obs. n° 6).

---oOo---

- ASSOCIATION MALADIE DE WALDENSTROM AVEC CANCER -
=====

EPITHELIAL
=====

(Observation)

n°5

Cette association mérite l'exergue ; elle est en effet, relativement fréquente et pose des problèmes diagnostique, nosologique, pathogénique et enfin thérapeutique.

S'agit-il d'une maladie de Waldenström à forme tumorale, d'une macroglobulinémie réactionnelle au cancer, ou d'une association d'une macroglobulinémie et d'un cancer.

. Les dysglobulinémies réactionnelles possédaient classiquement des caractères immunochimiques particuliers. Leur caractère polyclonal les distingue facilement des proliférations monoclonales. En fait, on sait depuis peu (nous en reparlerons plus loin) que des cancers épithéliaux ou des tumeurs conjonctives malignes peuvent s'accompagner de la production d'un composant monoclonal.

. Pour ce qui concerne les formes tumorales (ou pseudo-tumorales) de la maladie de Waldenström, le diagnostic repose sur l'examen histologique. Leurs localisations sont essentiellement digestive, pleuro-pulmonaire, génito-urinaire ou neurologique (33).

. C'est l'association d'un cancer et d'une macroglobulinémie qui pose les problèmes les plus intéressants :

L'association d'une maladie de Waldenström avec des affections malignes des organes hématopoïétiques (leucoses, lymphoréticulosarcome) est classique mais il faut tenir compte d'une certaine communauté d'origine de ces maladies.

L'élément le plus difficile à discuter est l'association d'une maladie de Waldenström à un cancer épithélial. Tous les types de cancers ont pu être décrits. Basch (3) a retrouvé 5 cancers parmi 42 malades atteints de macroglobulinémie (il s'agissait de 3 cancers cutanés, 1 cancer du sein et 1 cancer du rein). Kappeler Krebs et Riva (9) ont relevé 18 cancers sur 146 malades dont 3 de la peau, 4 du larynx, 2 du poumon, 1 de l'estomac, 2 des voies biliaires, 1 du foie, 2 du rectum, 1 de l'utérus et 2 de la prostate. La majorité des auteurs s'accordent pour dire que vraisemblablement il ne s'agit pas d'une coïncidence.

Selon Olmer, la dysglobulinémie favoriserait ou engendrerait le cancer. Pour d'autres, il s'agirait plutôt de l'éclosion sur un même terrain de déficience immunitaire (20) de deux types d'affection qui se reconnaissent des communautés étiologiques.

Le caractère génétique des dysglobulinémies est actuellement reconnu. Il existe des formes familiales de la maladie de Kahler. Myélome et macroglobulinémie présentent des altérations chromosomiques.

Des facteurs viraux ont aussi été avancés tant sur le plan de la pathologie expérimentale que sur le plan de la pathologie humaine. En ce qui concerne cette dernière, on connaît la fréquence des inclusions de type viral grâce à la microscopie électronique, dans toute sorte de condition pathologique ce qui doit inciter à la prudence pour l'interprétation de telles images.

Quoiqu'il en soit, prédisposition génétique, intervention d'un agent exogène (viral ?), prédisposition immunitaire, sont autant de facteurs carcinogénétiques qui peuvent présider à l'éclosion d'un cancer ou d'une gammopathie maligne.

Mais il semble nécessaire de souligner ici le rôle des agents immununo-dépresseurs que l'on peut utiliser

dans le traitement des dysglobulinémies ou des cancers. S'ils dépriment en effet pour la plupart l'immunité humorale, ils dépriment aussi en général l'immunité cellulaire, et de la sorte, ils portent atteinte aux phénomènes de surveillance immunitaire dont on sait le rôle constant chez le sujet normal dans la repression des clones cellulaires qui s'excluent de l'homéostasie générale.

C'est ainsi que depuis plusieurs années, les rhumatologues ont constaté qu'après traitement de certains rhumatismes inflammatoires par les immunodépresseurs, et avec un certain recul, les malades ainsi traités présentaient des cancers avec une fréquence significative.

Certes, les rhumatismes inflammatoires ne sont pas des maladies malignes, mais ils procèdent souvent de facteurs exogènes, de conditions étiologiques familiales, de troubles de la balance immunitaire. A ce titre, et toutes proportions gardées, cette comparaison méritait d'être soulignée.

Dans le cas de notre malade, le cancer est survenu au bout de longues années d'évolution. Si ce malade n'avait pas reçu de chimiothérapie agressive, il faut noter qu'il a été traité par Cortico ou A.C.T.H. thérapie, pendant de longues périodes. Faut-il invoquer le rôle immuno-suppresseur des corticoïdes même si les doses n'ont pas toujours été très importantes.?

- MALADIE AVEC COMPOSANT M -
=====

La notion de maladie avec composant M est nouvelle. Elle regroupe des gammopathies bénignes ou malignes, mais toutes monoclonales. Ce groupe nosologique nouveau a fait l'objet de travaux récents (Pruzanski (58), Abramson (1)).

Les affections qui donnent naissance à ces composés M sont nombreuses, il est dit alors secondaire, mais certains malades présentent dans leur serum ou leurs urines un composé monoclonal isolé, il est dit alors idiopathique.

DEFINITION :

Pruzanski parle de composé M lorsque l'électrophorèse met en évidence un pic monoclonal.

Abramson complète cette donnée en précisant que l'on ne peut parler de composé M que lorsque son taux est supérieur à 2,5 mg/100 ml et qu'il s'accompagne d'une diminution relative des globulines γ A et γ G. Ce taux s'appliquerait surtout aux composants M malins.

NATURE :

Si c'est la multiplication d'un précurseur cellulaire qui permet la synthèse d'immunoglobuline monoclonale (composé M), ce dernier peut être formé d'immunoglobulines complètes, de chaînes légères isolées, de demi-molécules, de molécules avec délétion partielle des chaînes lourdes ou des chaînes légères, de fragment Fc.

FREQUENCE :

L'électrophorèse met en évidence un composé M chez 0,9 % de la population et chez 3 % après 65 ans (Hellen cité par Pruzanski (58)). Pour Hobbs cité par le

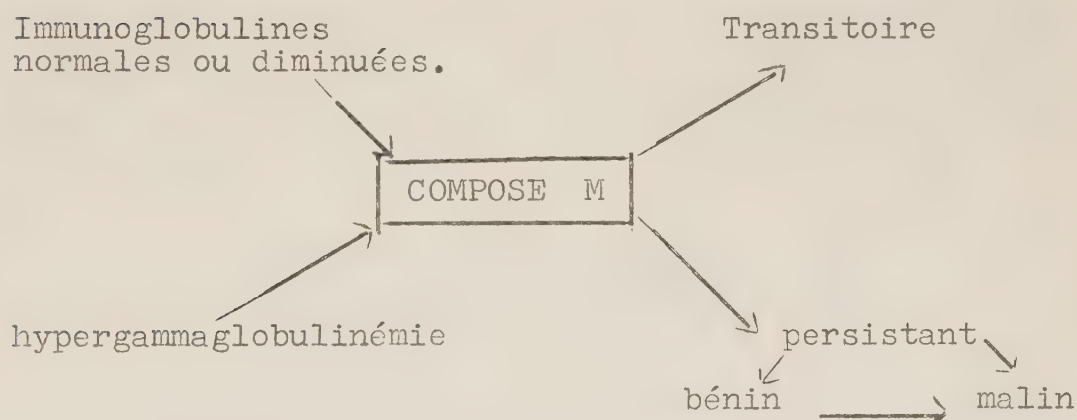
même auteur sur 7200 sérums, il existe un composé M dans 0,8 % des cas.

CINETIQUE :

- Certains composés M sont transitoires. C'est le cas, par exemple, de ce qui passe à la suite d'immunisations diverses après arrêt de l'immunisation.

- certains sont persistants ; ils peuvent être bénins ou malins. Il faut savoir qu'une gammapathie bénigne peut devenir maligne ou rester bénigne. C'est ainsi que certains myelomes ont un début extrêmement progressif. Militerons en faveur de la bénignité :

- . le taux de composé M inférieur à 2 g/100 ml,
- . l'absence d'augmentation substantielle de ce taux au cours des années.



Schema d'après Pruzanski. (58).

ETIOLOGIE :

* Secondaires : parmi les causes des composés M certaines sont bénignes, d'autres malignes.

. néoplasiques :

Myelomes, leucoses à plasmocytes, maladie de Waldenström, maladies des chaînes lourdes, cancers épithéliaux, lymphomes, leucémies.

. non néoplasiques :

Amylose primaire généralisée,
Lichen myxœdémateux, affections hépatobiliaires, connectivites y compris la polyarthrite rhumatoïde,
Syndrome des agglutinines froides.
Purpura hypergammaglobulinémique,
Cryoglobulinémie idiopathique.
Maladie d'Osler, tuberculose, diabète,
Maladie de Gaucher et troubles du métabolisme lipidique, allergie à la pénicilline.

* Primitives :

Un certain nombre de composés monoclonaux ne semblent révéler au moment où ils sont découverts, d'aucune cause. S'agit-il de composé idiopathique ou de composé dont la cause se dévoilera ultérieurement (bénigne ou maligne) ? Pour illustrer et donner un ordre de fréquence, nous reproduisons sur le tableau ci-dessous la statistique d'Abramson (1) portant sur 51 cas :

. Myelome multiple	: 15
. Maladie de Waldenström ::	3
. Idiopathique	17
. Secondaires	24

Parmi ces 24 cas, on trouve 7 maladies du foie :

- . 3 hépatites infectieuses,
- . 2 hépatites médicamenteuses,
- . 1 cirrhose alcoolique,
- . 1 hépatite chronique active.

- 5 lymphomes,
- 2 carcinomes (prostate 1, pancréas 1),
- 1 maladie d'Osler,
- 2 maladies des agglutinines froides,
- 1 lupus érythémateux disséminé,

- 1 urticaire au froid,
- 1 tuberculose pulmonaire.
- 1 hypersensibilité à la Pénicilline.

Parmi ces malades, porteurs d'un composé M, tous, sauf ceux atteints de myelome ou de maladie de Waldenström, avaient les autres immunoglobulines normales ou augmentées.

Il faut noter que les manifestations des maladies causales ne sont pas toujours les seuls symptômes retrouvés car le composé M en soi, par les modifications physico-chimiques qu'il entraîne, en particulier au niveau du sang, est à même de créer des troubles. C'est ce qui se passe lorsqu'il existe une hyperviscosité dont les signes cliniques sont bien connus et constituent un syndrome classique dont nous avons déjà parlé.

Au total, diverses causes connues ou non aboutissent à la sélection d'un clône sécréteur d'immunoglobulines. Les causes sont multiples, mais leur traduction biologique est similaire : le composé monoclonal.

Le mécanisme de ces dyscrasies immunocytaires est inconnu. Il n'est pas impossible de penser que sa découverte apportera des éclaircissements considérables à des maladies que rien ne reliait entre elles apparemment.

- CONCLUSION -
=====

De cette étude, il nous semble falloir retenir plusieurs ordres de faits.

- d'une part, les manifestations rhumatologiques : les atteintes ostéo-articulaires de la maladie de Waldenström ne sont pas originales, c'est un fait connu, et nos observations confirment cette notion. Il semble cependant licite d'admettre que les troubles présentés par nos malades entrent dans le cadre de cette maladie.

- d'autre part, les manifestations pulmonaires : en dehors de l'atteinte spécifique pseudo-tumorale (n° 6), nous avons été frappé par la fréquence des manifestations infectieuses respiratoires.

- L'association Maladie de Waldenström et cancer épithélial (n° 5) a permis de discuter le problème de l'association dyscrasie immunocytaire et cancer ou d'une façon plus générale les rapports de l'immunité et de la carcinogénèse.

- Enfin, la présence dans le sérum ou les urines d'un composé monoclonal ne signifie plus à l'heure actuelle que le malade est porteur d'une Maladie de Kahler ou de Waldenström.

On sait actuellement que nombre de conditions pathologiques s'accompagne d'une production de composé monoclonal et c'est là un chapitre nouveau de diagnostic différentiel qu'il nous a paru intéressant d'évoquer.

En résumé, deux idées peuvent être retenues : la première est de penser que sous un tableau de symptomatologie algique souvent banale, peut se cacher une affection grave comme la maladie de Waldenström, la seconde est que la découverte d'une protéine monoclonale peut ouvrir une recherche étiologique agrandie qui dépasse le cadre classique des maladies de Kahler ou de Waldenström.

- BIBLIOGRAPHIE -
=====

1. - ABRAMSON N., JACKSONVILLE, SHATTIL, BOSTON M. components. JAMA January 8 1973.
2. - ASKONAS. Résultats présentés à Antibody Workshop-Kronberg 1969.
3. - BASCH A. : à propos de 42 observations de macroglobulinémie de Waldenström. Thèse Méd. Paris 1966.
4. - BERAUD - GRATADOUR - BROUSTET - MENCE - LEGRAND : anomalies chromosomiques au niveau des cellules d'un épanchement pleural au cours d'une macroglobulinémie de Waldenström. - J. Méd. Bordeaux 1967. 144. 1291-1293.
5. - BILSKI-PASQUIER : tumeur de la tête du péroné avec infiltration lymphocytaire. Semaine des Hôpitaux de Paris - 1968. 44 p. 145.
6. - BILSKI-PASQUIER - BERNADOU : la macroglobulinémie de Waldenström. G.M. de France 1969, 76, n° 4 665-676
7. - BISERTE - HAVEZ - DAUTREVAUX - LEROY - VALDIGUIE : techniques chimiques d'étude des protéines sériques anormales. Les dysprotéinuries et l'expansion . 1963 page 43-47.
8. - BOLLINELLI R. CARLES P. - DEBOISSEZON J.F. - BIERNE R. PUJOL M : Formes respiratoires de la macroglobulinémie de Waldenström. Revue de Médecine - Toulouse 1968-4 (6)443-466.
9. - BORDET : Immunologie. Collection médico-chirurgicale. Flammarion 1972.
10. - BROCARD H. Localisations pulmonaires de la maladie de Waldenström. Méd. Int. 1966, 1, (12) 711-716.
11. - H. BROCARD - G. THOYER - J. LISSAC - L.M. BOUVIER et J.P. AVRAM. Maladie de Waldenström à localisation pulmonaire prédominante. Bull. et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris. 1966. (6). 559-573.
12. - BROUET J.C. : Fréquence et signification du monomère IgM 7 s dans le sérum de macroglobulinémie de Waldenström. Revue Européenne d'Etudes cliniques et biologiques 1972 (XVII-801).
13. - BUFFE Denise : Etude de l'origine cellulaire des immunoglobulines humaines et de leurs chaînes polypeptidiques. Rev.Franc.d'Etudes chimiques biologiques 1966.11.687.

14. - BUREAU Y. et al. : localisations cutanées de la macroglobulinémie de Waldenström. Bull. acad. Nat. Médecine Paris. 1958. 152 page 149-152.
15. - CACHIN - ROUSSELET - GUYET - ROUSSET - CORCOS : macroglobulinémie de Waldenström à forme pleurale, apparition retardée du syndrome biologique. Presse médicale 1963. 71 (44) - 2083-2086.
16. - Mac CALLISTER B.D., BAYARD E.D., HARRISON E.G. et Mac GUSKIN W.F. : Primary macroglobulinemia. Review with a report on 31 cas and note on the value of continous chlorambucil therapy. American Journal of Medecine 1967 43, 394-434.
17. - CATTAN - VESIN - MILSTEIN - MONSUS et BISMUTH : macroglobulinémie de Waldenström - formes frustes et limites. Sang 1960 31 n° 5 - 369-559.
18. - CHARMOT - ANDRE : Essai d'interprétation des macroglobulinémies. Semaine des Hôpitaux. 1964 - 40 (51) 2775-2779.
19. - CHESCBRO B. - BLOTH - SVEHAG : the ultrastructure of normal and pathological IgM immunoglobuline. J. exp. Med. 1968 - 127 - 399.
20. - CLAUVEL - DANON - SELIGMANN : immunoglobulines décelées en l'absence de myélome ou de macroglobulinémie de Waldenström. Nouvelle revue française d'hématologie 1971 Tome II n° 5 - 677-688.
21. - COSTE F. un cas de macroglobulinémie. Revue Rhumatologie 1964 - 31 - 37-39.
22. - COSTE F. - DELBARE F. - CAYLA J. - LISFRANC S : paraproteïnoses paranéoplasiques. Bull. et mem. de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris. 1963. 114 (14) 1169-1203.
23. - DANRIGAL - RICHIER - CHEVEL - CORMIER. Pneumopathies récidivantes et maladie de Waldenström. J. Françaises Méd. Chirurgie Thoracique. 1962. 16 - 723-727.
24. - DESHAYES P. - PIGUET - RENIER - DELAPORTE - LAUMONIER - GEFFROY. La maladie de Waldenström incidences rhumatologiques. Semaine des Hôpitaux 1968, 44 (17) - 1133-1146.
25. - DIEBOLD - ZITTOUN - FINE - TRICOT - CAMILLERI - SIMON - ALCALAY - BOUSSER. Syndrome lymphoprolifératif avec production de macroglobuline IgM purement intracellulaire Nouvelle Revue Française Hématologie Tome II n° 3 - 429-433.

26. - DUFOUR Françoise : Dysglobulinémies atypiques au cours des syndromes néoplasiques. Thèse Méd. Paris 1968
27. - FAUVERT : Conceptions d'ensemble des dysprotéinémies. Les dysprotéinémies ed : l'expansion 1963. Page 1 - 15.
28. - FERRANDI J. : les dysimmunoglobulinémies monoclonales Etude biologique et chimique à propos de 27 cas. Thèse Méd. Toulouse 1970 -
29. - FESSEL W.J. : la signification chimique d'une macro-globulinémie. Les rapports entre maladie de Waldenström myelome et leucose. Acta medica Scandinavia 1962, 173, 1-32. Extrait dans la presse médicale 1964, 72 (41)2400.
30. - FILLITTI - WURMSER et HARTMANN : Poids moléculaires des immunoglobulines IgM humaines et de leurs sous-unités. Rev. Française Etudes Cliniques et biologiques 1968, 13, 967.
31. - FINE : diagnostic biochimique et immunologique du myélome et de la maladie de Waldenström. Dysglobulinémies ou hypergammaglobulinémies monoclonales. Revue du praticien 1968, 18, 11. 1665.
32. - FRESSINAND - Localisation périrénale pseudo-tumorale de la maladie de Waldenström. Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris. Février 1968. 325-333.
33. - FRESSINAND et Coll : formes pseudo-tumorales de la maladie de Waldenström. Archives Médicales de l'Ouest. 1971. Tome III n° 1 - page 1 à 9.
34. - FROGET J. et al : localisation gastrique de la maladie de Waldenström. Archives Françaises Maladie de l'appareil digestif. Avril-Mai 1971.
35. - GENEVRIER R. : les manifestations pulmonaires de la maladie de Waldenström. Cahier coll. méd. Hôpitaux de Paris 1969 - 0 (7) - 491-495.
36. - Mme HIRNE, RUDKOWSKI, Mme RYBUSINSKA et SKWAREK. Un cas de maladie de Waldenström. Bordeaux médical Avril 1971. 1203-1208.
37. - HOMBERG - CARTRON - ROYARS - CAVAROC - SALMON : anomalies immunologiques observées au cours des leucémies lymphoïdes chroniques. Nouvelle Revue Française d'hématologie 1971. Tome 11 n° 3 - 476-483.
38. - INGRAM : Biosynthèse des macromolécules. Ed. Française Marianne Grumberg Marrago - Paris Ediscience 1970.
39. - KOURILSKY R. et al : Maladie de Waldenström et images pulmonaires à propos de 2 cas. Semaine des Hôpitaux de Paris 1970, 46 (20) - 1343 - 1349.

- 40 . - LAMY - ANTHOINE - REBEIX - PETERS - PIERSON - VAILLANT.
Les manifestations hématologiques au cours des cancers
bronchiques. Bull. Soc. Méd. d'Hauteville 1966, 33, 1-51.
41. - LEMENAGER - ROUSSELOT - PELLET - LANIECE. Macroglobuli-
némie de Waldenström avec localisation médiastinale. J
Franc. Méd. Chir. Thor. 1963, 17, 625-632.
42. - LIAUDET - CHAPIREAU - MAUNOURYL - DRONY - HERMABESSIERE-
TAYOT et SAVIGNY. A propos d'une observation de maladie
de Waldenström avec tumeur osseuse. Arch. Méd. Normandie
1970 (10) 611-620.
43. - LOIRE et al : manifestations rénales des leucémies et
dysglobulinémies. Lille Med. Août-Septembre 1971.
44. - MALCOLM R. - Mac KENZIE and M. HUGH FUDENBERG : Macro-
globulinemia : an analysis of forty patients. Blood
1972 39, 874-889.
45. - MALLARME J. et al : maladie de Waldenström à localisa-
tion purement gastrique et pulmonaire. Presse médicale
1967 - 75 (14) 701-704).
46. - MANCINI G. - CARBONARA A.O - HEREMANS J.F. - Immuno-
chemical quantitation of antigens by single radial
immunodiffusion. Immunochemistry 1965, 2, 235.
47. - MAVAS - BURTIN P. : les immunoglobulines humaines.
Structure, classification, introduction à la pathologie.
Revue du praticien 1968, 18, 1647.
48. - MEMIN Y et al : manifestations osseuses et ostéo-articu-
laires au cours d'une maladie de Waldenström. Evolution
favorable de la dysglobulinémie sous l'influence du chlo-
rambucil. Ann. Med. int. 1969, 120, (11) - 739-747.
49. - MEMIN Y - BOUCHAT - PATTIN - manifestations osseuses et
ostéoarticulaires au cours de la maladie de Waldenström.
Aspects ophtalmologiques et évolutifs. (A propos de 2
observations). Revue de Rhumatologie . 1970 37 (47) -
309-316.
50. - MEMIN Y. et GIRAUD A. : les aspects rhumatologiques des
dysglobulinémies. Progrès Médical 1973. 101 (3) 89-92.
51. - MIHAESCO et SELIGMANN : la structure des immunoglobuli-
nes M. Revue Française Etudes Cliniques et biologiques
1969 (XIV) 943-847.
52. - MILLER et METZGER : Characterization of a human macro-
globulin Distribution of the disulfide bonds. J. Biol.
Chem. 1965; 240 4740.
53. - MORETTI - Etude physique des protéines sériques anormales.
Les dysprotéïnémies ed : l'Expansion page 79-98.

54. - OLMER J. - MONGIN M. - MURATORE R. - DENIZET R. : myelomes macroglobulinémies et dysglobulinémies. Ed. Masson 1961.
55. - OLMER J. - MONGIN M. - MURATORE R. - DENIZET D. Etudes de 7 cas personnels de macroglobulinémie de Waldenström. Sang 1960, 31, 415.
56. - PIENE : Maladie de Waldenström à forme osseuse condensante. Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lamy Franc. II 1966. p 100-107.
57. - PRIVAT Y. et al : macroglobulinémie de Waldenström avec localisation cutanée à type de reticulose. Bull. Soc. Franc. Dermatologie et syphiligraphie. 1969. 72 184-186.
58. - PRUZANSKI W. - OGRYZKOW M.A. : the changing pattern of diseases associated with M components. The medical clinics of North America March 1972, 371 - 402.
59. - P.R. SAMARCQ - Anatomie pathologique de la maladie de Waldenström. Le sang 1960 n° 6 - XXXI - 473 - 489.
60. - SELIGMANN : Données récentes sur les immunoglobulines Monoclonales. Nouvelle Revue Française d'Hématologie 1970 Tome 10 n° 3 - 329-334.
61. - SELIGMANN et BASCH : macroglobulinémie de Waldenström Revue du praticien 1968 Tome XVIII n° 11 - 1965-1708.
62. - SELIGMANN - DANON - HUREZ - Méthode immunologiques de détection des "paraprotéines" sériques humaines. Les dysprotéïnémies ed : l'expansion page 99-129.
63. - SLAMA-ROBERT et NIVET : les états paranéoplasiques . Aspects cliniques et humoraux. Revue du Praticien 1963. 13 (20) 2521 - 2532.
64. - SOLIGNAC H. et al : macroglobulinémie de Waldenström. Nouvelle presse médicale - Mars 1972. 1 : 729 - 32.
65. - SUZUKI et DEUTSCH : Dissociation, reaggregation and subunit structure studies of some human γ M globulines. J. Biol. Chem. 1967 - 242, 2725.
66. - THOMANN : Eléments de diagnostic et formes cliniques de la maladie de Waldenström. These Med. Strasbourg 1968 n° 19.
67. - VESIN : paraprotéines et cancer. Med. et Hygiène 1966 24 (736) 574. Med. et Hygiène 1967 - 129 8-9.
68. - VESIN - WENISCH - DE SAINT ALBAN - VIGUIE - paraprotéines IgM idiopathiques ou maladie de Waldenström à minima. Presse médicale 1970 - 78 n° 49 - 2185 - 2188.

lu et approuvé
le président

Professeur R. RUFFIÉ
Directeur
du Centre de Rhumatologie
Hôpital de Purpan
TOULOUSE

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 5 avril 1974
Le Président de l'Université Paul Sabatier
L. LARENG

